

# Bruk av "off-label" og uregistrerte legemidler i behandlingen av barn og nyfødte ved Akershus universitetssykehus

Bich Thuy Ha Truong



Masteroppgave i farmasi

Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

15. mai 2015

# Bruk av "off-label" og uregistrerte legemidler i behandlingen av barn og nyfødte ved Akershus universitetssykehus

Bich Thuy Ha Truong



Masteroppgave i farmasi

Utført ved Avd. for nyfødte og Avd. for barn og ungdom ved Akershus  
universitetssykehus

Veiledere:

Espen Molden, Professor II, Farmasøytisk institutt, UiO

Kathrin Bjerknes, Dr. Sci., Sykehusapoteker, Sykehusapoteket Lørenskog

Katrine Bøvre, Cand. Pharm., Avdelingsleder for farmasøytiske tjenester,  
Sykehusapoteket Lørenskog

©Bich Thuy Ha Truong

2015

Bruk av ”off-label” og uregistrerte legemidler i behandlingen av barn og nyfødte ved  
Akershus universitetssykehus

Bich Thuy Ha Truong

<http://www.duo.uio.no>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Forord

Denne masteroppgaven var en del av et større forskningsprosjekt om legemidler til barn ved Sykehusapotekene HF. Prosjektet ble utført ved Avdeling for nyfødte og Avdeling for barn og ungdom ved Akershus universitetssykehus i perioden august 2014 til mai 2015. Veiledere har vært Espen Molden, Kathrin Bjerknes og Katrine Bøvre.

Jeg vil spesielt takke Espen Molden for gode og konstruktive tilbakemeldinger, i tillegg til støttende ord underveis i den hektiske skriveperioden. Dine oppmuntrende ord har betydd mye og oppgaven hadde ikke blitt det samme uten deg.

Jeg vil også takke Kathrin Bjerknes og Katrine Bøvre, samt alle andre involvert ved forskningsprosjektet ved Sykehusapotekene HF for veiledning og tilbakemeldinger i løpet av prosjektperioden. Takk til Sykehusapotekene HF for at jeg fikk utføre denne oppgaven.

Til slutt vil jeg takke min fantastiske samboer, familie og venner som har støttet meg gjennom hele utdanningen og oppmuntret meg gjennom den krevende masterperioden.

Oslo, 15. mai 2015

Bich Thuy Ha Truong

# Innholdsfortegnelse

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Innledning .....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1      | Barnepopulasjonen .....  | 1         |
| 1.1.1    | Utfordringer ved mangel på godkjente, barnetilpassede preparater ..... | 2         |
| 1.2      | Farmakologiske prosesser i barnepopulasjonen .....                     | 4         |
| 1.2.1    | Absorpsjon .....   | 6         |
| 1.2.2    | Distribusjon .....   | 7         |
| 1.2.3    | Metabolisme .....  | 8         |
| 1.2.4    | Ikke-enzymatisk eliminasjon .....                                      | 10        |
| 1.3      | Bruk av ”off-label” og uregistrerte legemidler .....                   | 11        |
| 1.3.1    | SPC som kilde .....  | 14        |
| 1.4      | Hensikt .....  | 14        |
| <b>2</b> | <b>Metode .....</b>  | <b>15</b> |
| 2.1      | Etikk og personvern .....  | 15        |
| 2.2      | Definisjon av ”off-label” og ”uregistrerte” legemidler .....           | 15        |
| 2.3      | Pasientinklusion .....   | 16        |
| 2.4      | Datainnsamling .....   | 17        |
| 2.4.1    | Kartleggingsskjema .....   | 17        |
| 2.4.2    | Dataregistrering .....   | 18        |
| 2.5      | Databehandling .....   | 20        |
| 2.5.1    | Vurdering av ulike ”off-label”-kategorier .....                        | 21        |
| 2.6      | Vurdering av klinisk relevans .....                                    | 23        |
| 2.7      | Studiens målevariabler .....   | 24        |
| 2.8      | Analyser .....   | 24        |
| <b>3</b> | <b>Resultater .....</b>  | <b>25</b> |
| 3.1      | Ordinerte legemidler .....   | 26        |
| 3.2      | Forekomst av ”off-label” og uregistrerte legemidler .....              | 28        |
| 3.2.1    | ”Off-label”-kategorier .....   | 30        |
| 3.2.2    | Uregistrerte legemidler .....  | 31        |
| 3.3      | Vurdering av klinisk relevans .....                                    | 32        |
| <b>4</b> | <b>Diskusjon .....</b>   | <b>34</b> |
| <b>5</b> | <b>Konklusjon .....</b>  | <b>40</b> |
|          | <b>Litteraturliste .....</b>   | <b>41</b> |
|          | <b>Vedlegg .....</b>   | <b>45</b> |

# Forkortelser

|             |  |
|-------------|--|
| MT          | Markedsføringstillatelse   |
| SLV         | Statens legemiddelverk   |
| SPC         | Preparatomtale (Summary of Product Characteristics)                    |
| ”Off-label” | Bruk av et legemiddel på en annen måte enn beskrevet i legemidlets SPC |
| Uregistrert | Et legemiddel som ikke har markedsføringstillatelse i Norge            |
| WHO         | Verdens helseorganisasjon  |
| FDA         | US Food and Drug Administration  |
| EMA         | European Medicines Agency  |
| BW          | Kroppsvekt (body weight)   |
| BSA         | Kroppsoverflate (body surface area)                                    |
| BNF         | British National Formulary   |
| BNFc        | British National Formulary for Children                                |
| LRP         | Legemiddelrelatert problem   |
| PK          | Farmakokinetikk  |
| $V_d$       | Distribusjonsvolum   |
| PD          | Farmakodynamikk  |
| GA          | Gestasjonsalder  |
| CYP         | Cytokrom P450  |
| GFR         | Glomerulær filtrasjonsrate   |
| OUS         | Oslo universitetssykehus   |
| EU          | Europeisk union  |
| NBF         | Norsk barnelegeforening  |
| Ahus        | Akershus universitetssykehus HF  |

# Sammendrag

**Hensikt:** Hensikten med denne studien var å kartlegge ”off-label”-bruk og bruk av uregistrerte legemidler ved to barneavdelinger ved Akershus Universitetssykehus HF (Ahus). Innledende vurderinger om ”off-label”-bruken var av klinisk relevans ble også utført for en av avdelingene.

**Metode:** Studien ble utført ved Avdeling for nyfødte og Avdeling for barn og ungdom ved Barne- og ungdomsklinikken ved Ahus i løpet av september–desember 2014. Informasjon vedrørende legemiddelbruken til de inkluderte pasientene ble registrert i et kartleggingsskjema. For legemidler med markedsføringstillatelse i Norge, ble legemiddelbruken vurdert med hensyn til ”off-label” for kategoriene *indikasjon, alder, dosering og hyppighet, administrasjonsvei og viderebehandling* med legemidlets preparatomtale (SPC) som referanse. Videre ble klinisk relevans-vurderinger gjort for ”off-label”-tilfeller ved Avdeling for nyfødte ved å konferere bruken mot informasjon i oppslagsverkene ”Metodebok i nyfødttmedisin” og British Formulary for Children (BNFc). Uregistrerte legemidler ble ikke vurdert med hensyn til ”off-label”-bruk da de ikke har norsk SPC, men antall ordineringer ble registrert.

**Resultater:** Totalt 93 pasienter ble inkludert i studien hvorav 50 fra Avdeling for barn og ungdom og 43 fra Avdeling for nyfødte. Alle barna ved Avdeling for nyfødte ble behandlet med minst et ”off-label” og/eller et uregistrert legemiddel under sykehusoppholdet. Tilsvarende tall for Avdeling for barn og ungdom var 48 av 50 av pasienter. Premature pasienter hadde det høyeste bruksomfanget av uregistrerte legemidler (49 %), mens det var pasienter i aldersgruppen 13-17 år (ungdom) som hadde den høyeste andelen av ”off-label”-bruk (51 %). 135 ”off-label”-tilfeller ved Avdeling for nyfødte ble videre vurdert mot annet oppslagsverk. Ved 87 % av tilfellene var bruken enten beskrevet i oppslagsverket Metodebok i nyfødttmedisin eller BNFc.

**Konklusjon:** Bruk av ”off-label” og uregistrerte legemidler er utbredt i behandlingen av barn og nyfødte ved Ahus. Majoriteten av ”off-label”-bruken ved Avdeling for nyfødte var beskrevet i anerkjente oppslagsverk, men slik beskrivelse manglet ved over 10 % av tilfellene. Dette indikerer at en viss grad av ”off-label”-bruken på de minste barna mangler faglig forankring.

# 1 Innledning

Alle legemidler med markedsføringstillatelse (MT) i Norge er godkjent av Statens legemiddelverk (SLV) med hensyn til kvalitet, sikkerhet og effekt, og har en preparatomtale (Summary of Product Characteristics - SPC) som beskriver den godkjente bruken av det aktuelle legemidlet (4). SPC utarbeides av legemiddelprodusenten basert på dokumentasjon som foreligger, og beskriver blant annet indikasjon, dosering og hyppighet, aldersgruppe og administrasjonsvei. Dokumentasjon angående bruk i barn er ofte mangelfull slik at godkjenningen av legemidler ofte ikke omfatter denne pasientpopulasjonen (5). Mangel på dokumentasjon skyldes blant annet at det tidligere har blitt ansett som uetisk å utføre kliniske forsøk i barnepopulasjoner. Litteraturen har også beskrevet økonomiske og praktiske årsaker til hvorfor legemiddelindustrien ikke har prioritert å utføre kliniske forsøke med legemidler i barn (2, 6).

Allerede i 1968 belyste Dr. Harry Shirkey problematikken som oppstod ved at barn ikke ble inkludert i kliniske utprøvnings av nye legemidler. Han beskrev hvordan barn ble ”therapeutic/pharmaceutical orphans” som et resultatet av ekskluderingen (7). Selv om problemet ble tatt opp for snart 50 år siden, er dette fortsatt meget aktuelt. En studie gjort av Ragupathy et al. (2010) viste at andelen legemidler med godkjent indikasjon for bruk til barn var ca. 50 % i England, Australia og New Zealand i 2007 (8). En annen studie utført av van Riet-Nales et al. (2011) rapporterte tilsvarende tall fra Nederland, der bare 48 % av markedsførte legemidler hadde godkjent indikasjon for bruk til barn (9). Dersom egnet (barnetilpasset) doseringsform ble tatt hensyn til i tillegg, kunne Ragupathy et al. (2010) rapportere at tallet var på ca. 40 % for barnepopulasjonen generelt (8), mens van Riet-Nales et al. (2011) rapporterte ca. 30 % for barn mellom 0 og 27 dager (9). Som et resultat av mangel på godkjente preparater (10) og egnede doseringsformer (8, 9), blir den yngste pasientpopulasjonen ofte behandlet med uregistrerte legemidler, eller med registrerte legemidler brukt utenfor myndighetsgodkjenning, såkalt ”off-label”-bruk (5, 11-14).

## 1.1 Barnepopulasjonen

Verdens helseorganisasjon (WHO) definerer barn som alle individer under 18 år.

Barnepopulasjonen omfatter et stort spekter av individer fra et prematurt barn på 500 gram til



en nesten fullutviklet 17-åring på 70 kilo. Barnepopulasjonen kan igjen inndeles i forskjellige aldersgrupper med forskjellige definisjoner, se tabell 1 og 2.

**Tabell 1: Aldersfordeling innenfor barnepopulasjonen og definisjoner brukt av US Food and Drug Administration (FDA) (15).**

| Gruppe                                     | Aldersdefinisjoner av FDA |
|--|---------------------------|
| Nyfødt (newborn)                           | 0-27 dager                |
| Spedbarn og småbarn (infants and toddlers) | 28 dager-23 måneder       |
| Barn (children)                            | 2-11 år                   |
| Ungdom (adolescents)                       | 12-16 (18)* år            |

\*Avhengig av stat

**Tabell 2: Aldersfordeling innenfor barnepopulasjonen og definisjoner brukt av European Medicines Agency (EMA) (16).**

| Gruppe                              | Aldersdefinisjoner av EMA         |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Prematur                            | Barn født før 37. svangerskapsuke |
| Nyfødt (newborn)                    | 0-27 dager                        |
| Spedbarn (infants)                  | 1-23 måneder                      |
| Barnehage barn (preschool children) | 2-5 år                            |
| Skolebarn (school children)         | 6-11 år                           |
| Ungdom (adolescents)                | 12-18 år                          |

I tillegg til store variasjoner mellom individene innenfor de ulike aldersgruppene, er det store intravariasjoner da barn er i kontinuerlig vekst og gjennomgår forskjellige modningsprosesser før de blir fullt utviklet (17).

### **1.1.1 Utfordringer ved mangel på godkjente, barnetilpassede preparater**

#### Skalering av voksendoser til barn

Ved bruk av legemidler som ikke systematisk har blitt testet i barnepopulasjonen, blir barkedosen ofte beregnet ("skalert") ut fra erfaringer gjort i den voksne populasjonen (18). Som beskrevet videre i avsnitt 1.2, er det store biologiske og fysiologiske forskjeller mellom voksne og barn, slik at en vekt-/kroppsoverflatejustert legemiddeldose ikke nødvendigvis gir den samme serumkonsentrasjonen og effekten i barn som i voksne. Johnson (2007) har testet tre forskjellige skaleringsmetoder for omregning av voksendoser basert på henholdsvis kroppsvekt (BW), kroppsoverflate (BSA) og kroppsvekt opphøyd i 0,75 ( $BW^{0,75}$ ), som ofte brukes i dosejusteringer til barn (19). Studien tok utgangspunktet i anbefalte voksendoseringer i British National Formulary (BNF), og sammenliknet doseringene med anbefalt dosering til barn i British National Formulary for Children (BNFc) etter bruk av skaleringsmetodene. Studien konkluderte med at skaleringsmetodene burde være siste utvei for å beregne

doseringer til barn, da ingen av metodene ga optimale doseringer til barn i alle aldersgrupper (20). Basert på disse teoretiske beregningene var det BW-modellen som ga de beste estimeringer for vedlikeholdsdoser til barn under 12 måneder, men samtidig underestimerte den samme modellen ofte doseringer til eldre barn (20, 21). Både BSA- og BW<sup>0,75</sup>-modellene ga bedre doseestimeringer til eldre barn (7-12 år), mens doseringer til de aller minste ofte ble overestimert (20). Over-/underestimeringer av doseringer kan føre til alvorlige konsekvenser, som behandlingssvikt og toksiske reaksjoner, spesielt ved bruk av legemidler med smalt terapeutisk vindu.

### Viderebehandling av et markedsført legemiddel

I tillegg til mangel på godkjente legemidler til barn, er det mangel på barnetilpassende legemiddelformer (22), slik at viderebehandling av et markedsført produkt ofte er nødvendig (23). Viderebehandling av et legemiddel kan defineres som en fysisk endring av legemidlets opprinnelige (markedsførte) form, som å løse kapselinnholdet i væske, dele en stikkpille, eller andre fysiske endringer for å oppnå tilpasset dose (23). I tillegg er det andre utfordringer vedrørende administrasjon av legemidler til barn, som manglende evne til å svelge og forskjellige smakspreferanser, som gjør at viderebehandling av legemidler ofte er nødvendig.

Et problemet med viderebehandling som ikke står beskrevet i legemidlets SPC er at legemiddelprodusentens garanti for kvalitet ikke lenger gjelder. Dersom en deldose blir tatt av et preparat som i utgangspunktet ikke kan deles, vil det være vanskelig å forutse konsentrasjonen av legemidlet i deldosen (24). Dessuten vil fysiske endringer av et produkt, for eksempel knusing av tabletter, kunne påvirke legemidlets fysikalsk-kjemiske egenskaper slik at legemidlets biotilgjengelighet kan bli økt eller redusert (25). Ved slike tilfeller er det fare for under-/overdosering slik at behandlingssvikt eller toksiske reaksjoner kan forekomme (26). Rutiner og prosedyrer for ikke-godkjente viderebehandlinger av markedsførte legemidler blir ofte utarbeidet lokalt ved det enkelte sykehus/sykehusavdeling slik at legemiddelhåndteringen ofte varierer fra sted til sted (23).

### Legemiddelrelaterte problemer (LRP)

Det har blitt rapportert at ”off-label”-bruk og bruk av uregistrerte legemidler ofte er forbundet med en høyere risiko for LRP (2, 27-33), og spesielt utsatt er nyfødte og spedbarn (12, 32). Dette kan sees i sammenheng med at den fysiologiske forandringen, som følge av vekst og utvikling, er mest fremtredende i pasienter i disse aldersgruppene (se avsnitt 1.2) (34, 35). Et

LRP kan defineres som *”en hendelse eller et forhold som skjer i forbindelse med legemiddelbehandlingen, og som reelt eller potensielt interfererer med ønsket helseeffekt”* (36) og kan klassifiseres i seks hovedkategorier etter det norske klassifiseringssystemet (tabell 3) (37). Bellis et al. (2013) undersøkte sammenhengen mellom bruk av ”off-label” og uregistrerte legemidler og LRP i den pediatriske populasjonen (Storbritannia) og konkluderte med følgende: 1) Legemidler godkjent til bruk i barn, men som brukes med en høyere dosering enn anbefalt hadde lavere forekomst av LRP sammenlignet med ”on-label”-bruk av legemidler, 2) Legemidler godkjent til en bestemt aldersgruppe, men som brukes til barn med en lavere alder/vekt hadde høyest sannsynlighet for å øke risikoen for LRP (27). I tillegg var antall legemidler administrert en påvirkende faktor til økt LRP-risiko (27). Forklaringen for punkt nummer en kan være at det var hyppig forekomst av paracetamol (69 % av ordineringer med en høyere dosering enn anbefalt) i studien. Paracetamol anses som trygt å bruke i høye doser til barn (opptil 75 mg/kg/dag), og var sjeldent relatert til LRP i følge studien (27).

**Tabell 3:** Det norske klassifiseringssystemet av legemiddelrelaterte problemer (LRP) er inndelt i seks hovedkategorier (37).

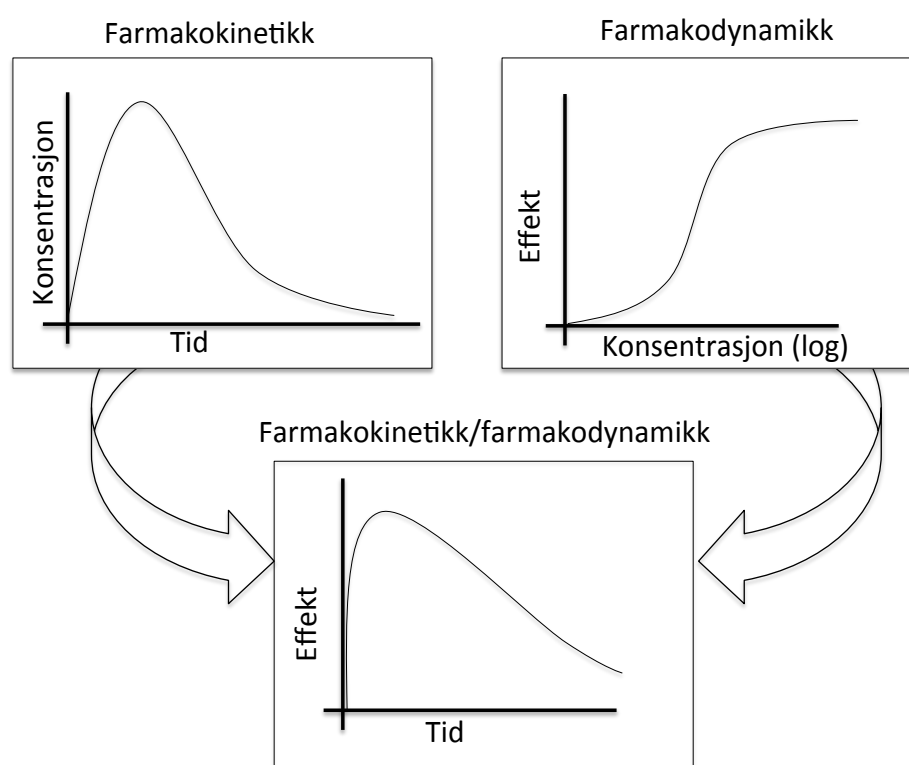
| Hovedkategori                      | LRP-definisjon   | LRP-detaljert  |
|------------------------------------|--|--|
| <b>1. Legemiddelvalg</b>           | Manglende samsvar mellom legemiddelbruk og kliniske behov      | a) Behov for tillegg<br>b) Unødvendig legemiddel<br>c) Uhensiktsmessig legemiddelvalg                    |
| <b>2. Dosering</b>                 | Ikke optimal dosering, doseringstidspunkt eller formulering    | a) For høy dose<br>b) For lav dose<br>c) Ikke-optimalt doseringstidspunkt<br>d) Ikke-optimal formulering |
| <b>3. Bivirkning</b>               | Skadelig/uønsket legemiddeleffekt                              |  |
| <b>4. Interaksjon</b>              | Interaksjoner med utilsiktede kliniske effekter                |  |
| <b>5. Avvikende legemiddelbruk</b> | Bruk avviker fra ordinasjon, mht legemiddel, dose og tidspunkt | a) Helsepersonell<br>b) Pasient  |
| <b>6. Annet</b>                    |  | a) Behov for/manglende monitorering<br>b) Føring/uklar dokumentasjon av kurve/kardex/resept<br>c) Annet  |

## 1.2 Farmakologiske prosesser i barnepopulasjonen

Etter administrasjon av et legemiddel, skjer det en rekke farmakologiske prosesser som er avgjørende for legemidlets kliniske effekt. Mange celler, organer og andre substanser

involvert i disse prosessene gjennomgår en aldersbetinget modning (35, 38). Farmakologiske prosesser hos barn kan derfor ikke enkelt estimeres ut i fra egenskaper hos voksne.

Effekten av et legemiddel avhenger av legemidlets plasmakonsentrasjon som bestemmes av farmakokinetiske (PK) parametere, som beskriver absorpsjon, distribusjon ( $V_d$ ), metabolisme og eliminasjon (hva kroppen gjør med legemidlet) av et legemiddel (35). I tillegg til PK-parametere påvirkes legemiddeldisposisjonen av farmakodynamiske (PD) prosesser som avgjør hvordan kroppen responderer på effekten av legemidlet (hva legemidlet gjør med kroppen), se figur 1 (34, 39). Både PK og PD endres i takt med barnets vekst og utvikling og vil derfor stadig være i endring (29, 40). PK-endringer kan kvantifiseres med serummålinger av legemiddelkonsentrasjonen, og aldersbetingede PK-endringer er relativt godt beskrevet i litteraturen (29). Dokumentasjon på potensielle PD-endringer med alder er i motsetning svært begrenset (29, 40).



**Figur 1:** Farmakokinetikken (PK) kan beskrives som legemiddelkonsentrasjon over tid, mens farmakodynamikken (PD) kan beskrives som effekt over konsentrasjon. PK og PD bestemmer til sammen effekt over tid. Figuren er hentet fra en forelesning i FRM5740 (1).

Videre presenteres noen sider ved farmakokinetikken som er spesielt i forhold til vekst og utvikling hos den yngste populasjonen:

### **1.2.1 Absorpsjon**

Absorpsjonsprosessen av et legemiddel er passasjen/opptaket av legemidlet fra administrasjonsstedet og over i det systemiske kretsløpet. Topikale preparater, for eksempel inhalasjonspreparater og øyendråper, med tiltenkt lokal virkning har ingen (lite) systemisk opptak. Legemidler som påføres dermalt absorberes gjennom huden, mens legemidler som administreres peroralt absorberes gjennom slimhinnene i mage-tarmkanalen. Graden av absorpsjon påvirker biotilgjengeligheten av et legemiddel, og dermed dets effekt.

Absorpsjonsgraden av et legemiddel fra mage/tarm-kanalen avhenger blant annet av legemidlets fysikalsk-kjemiske egenskaper og fysiologiske aspekter som magesekkens pH-verdi, magesekkens tømningshastighet og tarmmotilitet (3, 6).

Nyfødte vil fra fødsel av ha en høyere pH-verdi i magesekken sammenliknet eldre barn og voksne (2, 38). Dette bidrar til en lavere absorpsjon, og dermed lavere biotilgjengelighet, av svakt sure legemidler og tilsvarende økt for svakt basiske legemidler (2). I tillegg har det blitt rapportert at magesekkens tømningshastighet er redusert i nyfødte og spedbarn slik at de kan få en forsinket absorpsjon av orale legemidler (29). Den reduserte tømningshastigheten er vist å korrelere med gestasjonsalder (GA), med lavest tømningshastighet hos de med lavest GA (29). Ved bruk av orale legemidler kan derfor nyfødte ha behov for en høyere vektjustert dose (mg/kg) av svakt sure legemidler og tilsvarende en lavere vektjustert dose (mg/kg) av svakt basiske legemidler (3, 29). Mange studier har rapportert at pH-verdien i magesekken og tømningshastigheten når voksenverdi ved spedbarnsalder (3, 29).

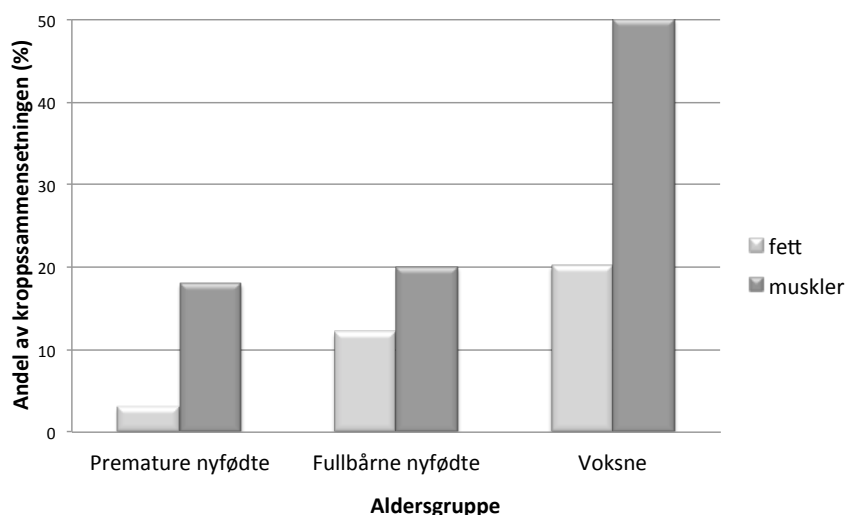
Tarmmotiliteten kan både påvirke absorpsjonsgraden og absorpsjonshastigheten av legemidler (2). Fullbårne nyfødte har en relativ lik tarmmotilitet som voksne, mens premature nyfødte har en mer uforutsigbar og ineffektiv tarmbevegelse (41). Det er i midlertidig ikke klart hva slags betydningen dette har for absorpsjonen av legemidler. Noen studier viser at den reduserte tarmmotiliteten forsinker effekten av et legemiddel (40), mens andre beskriver at legemidlets absorpsjon øker da legemidlet får lenger tid ved absorpsjonsstedet (29).

Absorpsjonsgraden av legemidler som absorberes utenom mage-tarmkanalen (non-enteralt) vil variere i den pediatriske populasjonen og avhenger av modningsprosesser relatert til BSA/BW-ratio, vevs permeabilitet, blodførsel til ulike organer samt "first-pass-effekt" (29). Dette gjelder legemidler som absorberes transdermalt, subkutan, intramuskulært, intravenøst

eller ved inhalasjon (29). Legemidler som administreres via huden og ved inhalasjon, kan ha en høyere absorpsjon sammenliknet med voksne, da nyfødte og spedbarn har en høyere BSA/BW-ratio (2, 29, 38, 40).

### 1.2.2 Distribusjon

Distribusjonsvolumet ( $V_d$ ) av et legemiddel beskriver i hvor stor grad systemisk tilgjengelig legemiddel fordeles til kroppsvev sammenliknet med plasma/sirkulasjon (42).  $V_d$  avhenger både av kroppssammensetningen (andel fett/vann) og legemidlets fysikalsk-kjemiske sammensetning, som i kombinasjon avgjør i hvilken grad legemidlet er vevs-/proteinbundet (29, 38, 42). Når legemidlet fordeles i kroppen vil det alltid være en likevekt mellom andel fritt legemiddel (ubundet) og andel legemiddel som er bundet til vev og proteiner. Det er førstnevnte som er ansvarlig for farmakologisk effekt.



**Figur 2:** Figuren illustrer forskjellen i andel fett og muskler i premature nyfødte, fullbårne nyfødte og voksne. Figuren er hentet fra Skinner (2014) (2).

Kroppssammensetningen forandres betydelig i løpet av det første leveåret og korrelerer både med gestasjons- og postnatalalder (2). Spesielt for nyfødte er at de har en høyere andel kroppsvæske i forhold til større barn og voksne som direkte påvirker  $V_d$  av hydrofile legemidler (2, 38, 39, 43). Premature har mindre kroppsfett og muskelmasse sammenliknet med terminfødte barn slik at forandringen i  $V_d$  vil være mer betydelig, se figur 2 (2).

Hydrofile legemidler vil dermed få økt  $V_d$  per kilogram, og pasienter i denne aldersgruppen vil ha derfor ha behov for en høyere vektjustert bolusdose (mg/kg) sammenliknet med voksne (29, 43).  $V_d$  av hydrofobe legemidler vil tilsvarende være redusert hos de minste, slik at en

reduisert vektjustert dose (mg/kg) kan være nødvendig. Det har blitt beskrevet at andel kroppsvæske i premature nyfødte, fullbårne nyfødte og voksne er henholdsvis ca. 85, 80 og 60 % (2, 38, 42). Det er først ved spedbarnsalder at kroppsfett akkumuleres, slik at den høye andelen av kroppsvæske da begynner å bli redusert (42). Ved endret  $V_d$  av et legemiddel kan det også være behov for endret doseringshyppighet for legemidlet da  $V_d$ , sammen med clearance (eliminering), avgjør legemidlets halveringstid.

Legemidler er hovedsakelig bundet til plasmaproteinene albumin og alfa-surt<sub>1</sub>-glykoprotein (3, 42). Nyfødte har en lavere konsentrasjon av plasmaproteiner, sammenliknet med voksne, slik at proteinbindingsgraden av legemidler er redusert (2, 3). Konkurranse fra endogene substanser om bindingssetene, som for eksempel bilirubin (2, 38, 42), samt lavere affinitet til proteinene kan også bidra til at bindingsgraden er redusert i denne aldersgruppen (3, 42). Lavere proteinbindingsgrad fører til en høyere fri fraksjon av legemidler som igjen kan føre til en høyere  $V_d$  samt øke renal-clearance av visse legemidler (2, 38).

### **1.2.3 Metabolisme**

Metabolisme er modifiseringen av kroppsfremmede stoffer, inkludert legemidler, slik at de lettere kan utskilles fra kroppen (2, 38). Selv om metabolismeprosessen ikke fjerner substansen fra kroppen, regnes den som en eliminasjonsprosess. Leveren er det viktigste organet i legemiddelmetabolismen, selv om andre organer som tarm, nyrer og lunger også bidrar (35). Hele metabolismeprosessen har som hensikt å gjøre substanser mer hydrofile og kan generelt inndeles i to reaksjonstyper: i) fase I, som omfatter enzymatisk modifisering av substansenes primære struktur (oksidasjon, reduksjon m.m.), og ii) fase II, som omfatter enzymatisk kobling/konjugering av substansen til endogent ko-substrat (glukuronsyre, sulfat, acetyl m.m.) (35, 44). Mange legemidler gjennomgår både fase I- og fase II-metabolisme mens andre legemidler kun gjennomgår en av fasene (35).

Ved fødsel er både fase I- og fase II-enzymene umodne (29). En hovedgruppe av fase I-enzymene er cytokrom P450 (CYP)-enzymene som deles inn i familier og subgrupper, blant annet CYP1A, CYP2C/D og CYP3A, som alle er sentrale i legemiddelmetabolismen (35, 39, 44). Andre enzymer involvert i fase I-metabolisme av legemidler omfatter alkohol dehydrogenase (ADH) og esteraser (44). Enzymgruppene involvert i fase II-reaksjoner er blant annet UDP-glukoronsyltransferase (UGT), sulfotransferaser (SULT) og N-

acetyltransferaser (NAT) (39). Både fase I- og fase II-enzymmer gjennomgår en aldersbetinget modning der de fleste når full aktivitet ved spedbarnsalder, men modningshastigheten varierer ofte mellom ulike enzymer (2, 38).

CYP3A4 er det dominerende CYP-enzymet i tarm og lever, og er involvert i metabolismen av en rekke legemidler, blant annet fentanyl, midazolam og erytromycin (45). Dette enzymet har lav aktivitet ved fødsel, men ved ett års alder har det ca. 80 % av voksnens enzymaktivitet (45). Enzymet CYP1A2 er inaktivt ved fødsel og når ca. 50 % av voksenaktivitet ved ett års alder (45). Teofyllin er et legemiddel som hovedsakelig blir metabolisert av CYP1A2, men i noe grad også av CYP1E1 og CYP3A4 (45). Clearance av teofyllin er halvert i nyfødte sammenlignet med voksne, men ved fem års alder er clearance av teofyllin opptil 50 % høyere enn voksenverdi (45). Dette gir et godt inntrykk av at forskjellige enzymer er uttrykt forskjellig og har varierende grad av aktivitet i de ulike aldersgruppene innenfor barnepopulasjonen. I tillegg til fysiologisk modning, er fenotype av mange enzymer genetisk betinget, slik at uttrykk og aktivitet også avhenger av den genetiske disposisjonen (3, 45). Eksempler på enzymer der genotype er avgjørende for metaboliserende evne er CYP2C9 og CYP2D6, som pga ulik etnisk utbredelse av genvarianter også utviser ulik aktivitet mellom asiatiske, afrikanske og kaukasiske befolkningsgrupper (42, 45). Genetisk variasjon knyttet til legemiddelmetabolisme kan være spesielt kritisk hos barn der aldersbetinget modning i enzymfunksjon i utgangspunkt er en problemstilling. Dette er imidlertid et område som det mangler kunnskap om.

Et godt eksempel på betydningen av umoden enzymaktivitet hos nyfødte og spedbarn er såkalt ”gray-baby”-syndrom, som det ble observert en rekke tilfeller av på 50-tallet (2). Mange nyfødte som ble behandlet med legemidlet kloramfenikol utviklet et grå-aktig utseende, multiorgansvikt og døde som følge av toksiske konsentrasjoner av legemidlet. Hendelsene har senere blitt vist å være forårsaket av at kloramfenikol hovedsakelig metaboliseres av enzymet UGT2B7, som i likhet med mange andre fase II-metaboliserende enzymer, er umoden ved fødsel (2). Vektjustert dosering av kloramfenikol til nyfødte resulterte derfor i en massiv overeksponering og utvikling av fatale bivirkninger.

Det har blitt observert at barn i spedbarnsalder også kan ha behov for en høyere vektjustert dose av enkelte legemidler sammenliknet med voksne (35, 46). Spesielt gjelder det legemidler som i stor grad metaboliseres i lever, for eksempel midazolam og sotalol (39, 45). En teori



som kan forklare dette er at metabolismekapasiteten avhenger av leverens modning/volum etter at leverenzymene når full aktivitet ved spedbarnsalder (47). Teorien støttes også av at leverens relative vekt i forhold til kroppsvekten er ved sitt høyeste ved denne alderen (35, 46). Et eksempel som illustrerer dette er legemidlet midazolam, som har en halveringstid på ca. to timer hos voksne, ca. en time hos spedbarn og eldre barn, mens nyfødte har en forlenget halveringstid på ca. 6-12 timer (2). Med kortere halveringstid hos spedbarn og eldre barn, vil det være behov for en hyppigere dosering for å opprettholde terapeutisk plasmakonsentrasjon.

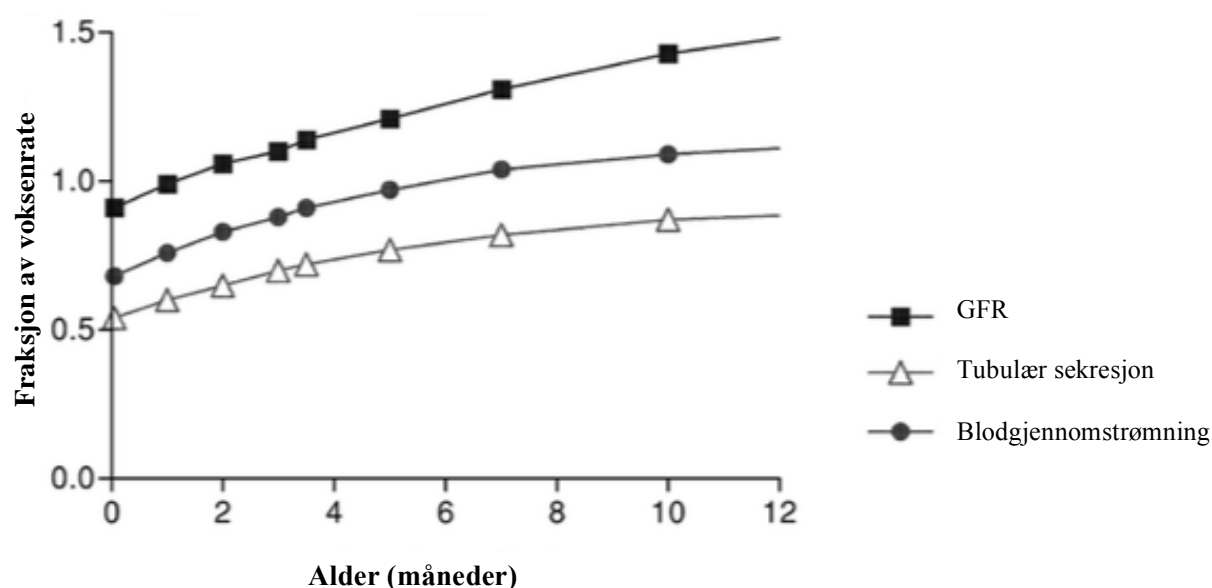
Mange legemidler er kjent for på påvirke aktiviteten av metaboliserende enzymer (35). En slik påvirkning kan føre til at plasmakonsentrasjon av andre legemidler blir økt eller redusert, dersom de er substrater for de enzymene som blir påvirket (35). Både enzymaktivitet og enzym-uttrykk er forskjellige i voksne og i barn, slik at konsekvensen av en eventuell hemming eller induisering av enzymer ikke nødvendigvis er likt. Legemiddelinteraksjoner observert i den voksne populasjonen kan således ha liten betydning hos den yngste populasjonen, dersom uttrykk/aktivitet av det aktuelle enzymet ikke er fullt modnet (35).

#### **1.2.4 Ikke-enzymatisk eliminasjon**

I tillegg til enzym-mediert metabolisme kan legemidler elimineres uforandret via galle eller urin. For de fleste legemidler vil direkte eliminasjon fra kroppen primært forgå via nyrene, og ofte avhenge glomerulær filtrasjonsrate (GFR) (38). GFR er relatert til modningen av nyrefunksjonen, og vil derfor være svært lav ved fødsel sammenliknet med senere i livet (29). Lav GFR ved fødsel kan reflektere færre modne nefroner, men kan også skyldes en lavere blodgjennomstrømning til nyrene hos nyfødte sammenliknet med voksne (2). Det er først ved spedbarnsalder at GFR når voksenverdi på ca. 120 ml/min (figur 3) (2, 39).

Den tubulære sekresjonen i nyrene er også umoden ved fødsel, og ulike studier har rapportert ulike aldre når prosessen når voksenverdi (48, 49). Selv om det ikke er enighet om når tubulær sekresjon hos barn når voksenverdi, er det konsensus på at GFR når voksenverdi først (50). I motsetning til GFR og tubulær sekresjon, er det høy aktivitet av tubulær reabsorpsjon allerede fra fødselen av, selv om den også modnes over tid, og når voksenverdi ved tre års alder (50). Elimineringen av legemidler via nyrene vil derfor variere avhengig av hvilken prosess som primært er avgjørende for eliminasjonen (clearance). Legemidler som aminoglykosider og cefalosporiner, utskilles primært ved renal filtrasjon, og vil derfor ha en

lengre halveringstid hos de yngste pasientene sammenliknet med voksne (2). Halveringstiden for aminoglykosider og cefalosporiner forventes å samsvare med halveringstiden hos voksne når GFR modnes ved spedbarnsalder. Ved behandling av nyfødte med penicilliner, som aktivt pumpes ut i urinen via tubulær sekresjon, er det nødvendig med en redusert vektjustert dose over en lengre tid ved spedbarnsalder sammenliknet med legemidler som primært utskilles ved renal filtrasjon (50).



Figur 3: Utvikling av renal clearance i nyfødte og spedbarn, med fokus på glomerulær filtrasjonsrate (GFR), tubulær sekresjon og renal blodgjennomstrømning. Figuren er hentet fra Alcorn et. al (2003) og er uttrykt som fraksjon av voksenverdi (ml/min/kg) (3).

### 1.3 Bruk av ”off-label” og uregistrerte legemidler

”Off-label”-bruk av legemidler blir ofte definert som bruk av et markedsført legemiddel på en annen måte enn det som står beskrevet i legemidlets SPC. Mange studier har kartlagt legemiddelbruken med hensyn til ”off-label”-bruk og bruk av uregistrerte legemidler i den pедиатriske populasjonen. Funnene i de ulike studiene varierer, men de fleste studiene konkluderer med at slik bruk er svært utbredt (51-55). En studie gjort på intensivavdelingen i England viste at mer enn 90 % av barna ble behandlet minst et uregistrert eller et legemiddel brukt ”off-label” under sykehusoppholdet (56). I Norge har det nylig blitt gjort en studie som viste at 80 % av pasientene ved to barneavdelinger ved Oslo universitetssykehus (OUS), Ullevål fikk minst et uregistrert legemiddel eller et legemiddel brukt ”off-label” (11). Utover denne studien er det ingen slike systematiske studier utført ved norske sykehus.

I 2007 ble det vedtatt en egen pediatriforordning i europeiske union (EU) med hensikt å øke antall godkjente legemidler til barn, samt øke tilgjengeligheten av barnetilpassende legemiddelformer (57). Som følge av det nye regelverket ble det opprettet en pediatriisk komite (Paediatric Committee - PDCO) under det europeiske legemiddelbyrået European Medicines Agency (EMA). Komiteen har som oppgave å evaluere og utrede legemiddelindustriens planer for utvikling av legemidler til barn (Paediatric investigation plan – PIP) (57). Selv om reguleringen trådte i kraft i 2007, er det mye som tyder på ”off-label”-bruk og bruk av uregistrerte legemidler til barn ikke har blitt redusert. Magalhães et al. (2015) har undersøkt forekomsten av ”off-label” og bruk av uregistrerte legemidler i behandlingen av barn ved å sammenlikne studier publisert mellom 1994 og 2012 (58). Tabell 4 viser studier som har blitt utført ved europeiske sykehusavdelinger før og etter 2007 (58). Antall pasienter som mottok minst et legemiddel brukt ”off-label” og/eller et uregistrert legemiddel lå over 45 % for begge periodene og indikerer at slik bruk av legemidler i behandlingen av barn ikke har blitt redusert som følge av den nye lovgivningen i 2007.

I likhet med tidligere publikasjoner av Pandolfini et al. (2002) og Lindell-Osuagwu et al. (2009) tar Magalhães et al. (2015) opp problematikken med manglende konsensus av definisjon av ”off-label”-bruk og ”uregistrerte” legemidler (33, 58, 59). Siden de ulike studiene har brukt forskjellig metodikk, samt forskjellige definisjoner av henholdsvis ”off-label” og ”uregistrert” legemiddelbruk er det vanskelig å sammenlikne tallene fra de ulike studiene direkte. Mange studier har definert ”off-label”-bruk som bruk av legemidler på en annen måte enn det som står i henhold til legemidlets SPC i hvert land. ”Off-label”-kategoriene derimot, varierer fra studie til studie. De vanligste kategoriene brukt er indikasjon, alder/vekt, dosering, hyppighet og administrasjonsvei, selv om andre kategorier også har blitt benyttet (14, 59, 60). Legemidler som er kontraindisert til barn, og legemidler som har blitt viderebehandlet, er både klassifisert som ”off-label” og ”uregistrert” i de ulike studiene (14, 53-55).

**Tabell 4: Oversikt over europeiske studier utført ved pediatriske sykehusavdelinger som har blitt inkludert av Magalhães et al. (2015) (58).** Tabellen viser hvilket land studien ble utført, publiseringsår, type avdeling, andel ”off-label” (OL) og uregistrerte (ureg.) ordineringer samt andel pasienter (pas.) som mottok minst et ”off-label” og/eller et uregistrert legemiddel. ”-” = ikke oppgitt.

| Før 2007                          |                 |            |      |         |                            | Etter 2007                         |                 |           |       |         |                            |
|-----------------------------------|-----------------|------------|------|---------|----------------------------|------------------------------------|-----------------|-----------|-------|---------|----------------------------|
| Forfatter                         | Land, år        | Avdeling   | OL % | Ureg. % | Pas. Som mottar OL/Ureg. % | Forfatter                          | Land, år        | Avdeling  | OL %  | Ureg. % | Pas. Som mottar OL/Ureg. % |
| <b>Tuner et al. (61)</b>          | GBR**, 1998     | Senge-post | 18,2 | 6,9     | 42                         | <b>Palcevski et al. (54)</b>       | Kroatia, 2012   | Intensiv  | 13,3  | 11,9    | 47,8                       |
| <b>Conroy et al. (62)</b>         | GBR**, 2000     | Senge-post | 38,5 | 7,3     | 67,5                       | <b>Morales-Carpi et al. (63)</b>   | Spania, 2010    | Akuttten  | 50,7  | -       | 67,9                       |
| <b>Bajcetic et al. (51)</b>       | Serbia, 2005    | Senge-post | 47,2 | 11,6    | 76,1                       | <b>Neubert et al. (64)</b>         | Tyskland, 2010  | Intensiv  | 34,3* |         | 70                         |
| <b>Pandolfini et al. (59)</b>     | Italia, 2002    | Senge-post | 59,7 | 0,2     | 89,2                       | <b>Nguyen et al. (53)</b>          | Frankrike, 2011 | Intensiv  | 29,4  | 16,6    | 70,80                      |
| <b>Conroy et al. (10)</b>         | GBR**, 1999     | Intensiv   | 54,7 | 9,9     | 90                         | <b>Lindell-Osuagwu et al. (33)</b> | Finland, 2009   | Sengepost | 35,9  | 13      | 75,9                       |
| <b>t’Jong et al. (65)</b>         | Nederland, 2001 | Senge-post | 18   | 48      | 90,1                       | <b>Van den Berg et al. (55)</b>    | Nederland, 2011 | Sengepost | 43    | 28      | 87,2                       |
| <b>t’Jong et al. (66)</b>         | Nederland, 2002 | Senge-post | 28,4 | 43,6    | 91,8                       | <b>Lass et al. (67)</b>            | Estland, 2011   | Sykehus   | 65    | 21,8    | 98,3                       |
| <b>Di Paolo et al. (60)</b>       | Sveits, 2006    | Senge-post | 25,3 | 23,6    | 100                        | <b>Dessi et al. (52)</b>           | Italia, 2010    | Intensiv  | 47,7  | 5,7     | -                          |
| <b>Lopez Martinez et al. (68)</b> | Spania, 2005    | Intensiv   | 49,6 | 13,5    | -                          | <b>Oguz et al. (14)</b>            | Tyrkia, 2012    | Intensiv  | 47,6* |         | -                          |
| <b>Dell’Aera et al. (32)</b>      | Italia, 2007    | Nyfødt     | 50,5 | 12      | -                          | <b>Kimland et al. (5)</b>          | Sverige, 2012   | Sykehus   | 34,3  | 4,6     | -                          |

\*Andel ”off-label”-bruk og bruk av uregistrerte legemidler slått sammen

\*\*GBR: Storbritannia

### **1.3.1 SPC som kilde**

Informasjonen i norsk SPC er godkjent av SLV og beskriver den formelle (godkjente) bruken av legemidler registrert for det norske markedet. Selv om SPC er godkjent av norske myndigheter med hensyn til legemidlets kvalitet, effekt og sikkerhet, setter den ikke begrensninger til hvordan legemidlet kan brukes i praksis. Forskrivere kan i sin skjønnsutøvelse forskrive legemidler til bruksområder som ikke er angitt i SPC (="off-label") i henhold til norske retningslinjer (36).

Alle SPC'er er inndelt på samme måte, men innholdet under hvert avsnitt varierer fra legemiddel til legemiddel, noe som kan gjøre det vanskelig vurdere "off-label"-bruk på en systematisk måte. SPC for nyere legemidler er mer spesifikke og inneholder mer detaljert informasjon enn SPC for eldre legemidler som ofte er mer generelle. Informasjonen i SPC kan også ved noen tilfeller ikke være entydig, slik at en "off-label"-vurdering må baseres på tolkningen av informasjonen.

Videre inneholder ikke SPC all informasjon som er nødvendig for optimal legemiddelbehandling i praksis. Et godt eksempel på dette er informasjon vedrørende utblanding og klargjøring av infusjons- og injeksjonsvæsker til behandling av barn som sjeldent er å finne i legemidlets SPC. Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn har påpekt dette problemet og har i samarbeid med Norsk Barnelegeforening (NBF) utarbeidet nasjonale prosedyrer som rutinemessig har blitt tatt i bruk ved flere barneavdelinger for utblanding og klargjøring for infusjons- og injeksjonspreparater. Informasjonen i blandekortene baseres på tilgjengelig litteratur og annet oppslagsverk (69).

## **1.4 Hensikt**

Hensikten med denne studien var å kartlegge "off-label"-bruk og bruk av uregistrerte legemidler ved to barneavdelinger ved Akershus universitetssykehus HF (Ahus) i perioden september – desember 2014. Innledende vurderinger om "off-label"-bruken ved Avdeling for nyfødte var av klinisk relevans ble også utført.

## 2 Metode

Dette masterprosjektet var en del av et større forskningsprosjekt om legemidler til barn ved Sykehusapotekene HF. Metoden som ble brukt tok utgangspunktet i metoden brukt i en erfaringsbasert masteroppgave i klinisk farmasi (KliFa) utført av Arna Teigen ved OUS, Ullevål i 2013 (11).

Studien i denne masteroppgaven ble gjennomført ved to avdelinger ved Barne- og ungdomsklinikken (BUK) ved Ahus i tidsperioden september-desember 2014 (tabell 6). I forkant av datainnsamlingen ble det sendt ut informasjonsbrev til de involverte avdelingene og informasjonsmøter avholdt.

### 2.1 Etikk og personvern

Studien ble ikke meldt til Regional forskningsetisk komite (REK), ettersom hensikt ikke var å fremskaffe ny kunnskap om sykdom, helse eller behandling, og dermed ansett å være utenfor helseforskningslovens virkeområde. Vurderingen om å ikke søke REK var videre begrunnet med at tilsvarende prosjekt av Arna Teigen ved OUS, Ullevål (11), ble vurdert av REK som kvalitetssikring av et etablert behandlingstilbud.

I tråd med krav for kvalitetssikringsstudier, ble det innhentet tillatelse fra Personvernombudet for forskning og kvalitetssikring (PVO) ved Ahus til å innhente og registrere personopplysninger i studien. Det ble opprettet et prosjektområde på Ahus sin forskningsserver der alle sensitive pasientopplysninger skulle lagres. I tråd med krav fra PVO, ble alle pasienter inkludert etter skriftlig, informert samtykke. Personopplysninger ble aidentifisert ved at det ble benyttet et unikt løpenummer i alle kartleggingsskjemaene. Den elektroniske databasen som registrerte opplysninger om de inkluderte pasientene ble lagret på forskningsserveren ved Ahus.

### 2.2 Definisjon av ”off-label” og ”uregistrerte” legemidler

I denne studien ble følgende definisjoner av ”off-label” og ”uregistrerte” legemidler benyttet:

- **”Off-label”:** Legemidler med norsk MT, men som brukes på en annen måte enn beskrevet iht til legemidlets SPC.

- **”Uregistrert” legemiddel:** Legemidler som ikke har norsk MT og dermed ikke norsk SPC. Uregistrerte legemidler ble ikke vurdert med hensyn til ”off-label”-bruk.

## 2.3 Pasientinkludering

Alle pasienter som i prosjektperioden (tabell 6) var innlagt på ”Avdeling for nyfødte” og ”Avdeling for barn og ungdom” og som fikk ordinert minst ett legemiddel, ble invitert til å delta i studien. Pasienter som ble reinnlagt eller overført mellom avdelingene kunne bli inkludert på nytt. Pasienter som ble behandlet i hjemmet eller var hjemme i permisjon ble ekskludert fra deltagelse. Videre ble ordinerings som omfattet følgende preparater ekskludert fra studien:

- Standard intravenøse væsker
- Heparin for å hindre tetting av intravenøse innganger
- Blodprodukter
- Total parenteral ernæring og enteral ernæring
- Oksygenterapi
- Hudkremer og salver

Avdeling for nyfødte var en avdeling for syke nyfødte og for tidlige fødte barn, se tabell 5, fordelt på følgende tre pasientstuer: i) intensivstue for de sykeste pasientene, ii) intermediærstue for mer stabile pasienter, og iii) voksestue for premature pasienter. Avdeling for barn og ungdom bestod av tre enheter; barnemottak, sengepost plan 3 og sengepost plan 4. Data ble *kun* innhentet fra pasienter innlagt ved sengepost plan 4. Pasientene innlagt ved denne avdelingen omfattet alle barn opptil 18 år med unntak av premature nyfødte og andre syke nyfødte fra fødeavdelingen, onkologi- og kirurgipasienter. Videre omtales Avdeling for barn og ungdom, sengepost plan 4 kun som ”Avdeling for barn og ungdom”.

**Tabell 5: Antall sengeplasser, forskrivere og vanlige diagnoser ved de aktuelle avdelingene.**

| Avdeling                    | Antall sengeplasser | Antall faste forskrivere | Vanlige diagnoser |
|-----------------------------|---------------------|--------------------------|-------------------|
| Avdeling for nyfødte        | 23                  | 5*                       | Prematur          |
| Avdeling for barn og ungdom | 24                  | 8*                       | Astma, infeksjon  |

\*Sekundær-, primærvakt og leger i spesialisering (LIS) i tillegg

## 2.4 Datainnsamling

Inklusjonen av pasienter ved Avdeling for nyfødte foregikk fra uke 39 til og med uke 51 med noen oppholdsperioder underveis på grunn av praktiske årsaker, se tabell 6. I utgangspunktet skulle data til prosjektet kun innhentes ved Avdeling for nyfødte, men det ble senere bestemt at data også skulle innhentes ved Avdeling for barn og ungdom for å få et større datagrunnlag. Ved Avdeling for barn og ungdom ble pasientene inkludert i løpet av uke 43-44 og uke 47-48. For de periodene pasienter ikke ble inkludert, se tabell 6, ble allikevel ordinerings for allerede inkluderte pasienter tatt med i datamaterialet.

**Tabell 6: "X": Inklusjonsperiode ved hver av avdelingene. "-": Ingen pasienter ble inkludert, men ordinerings til allerede inkluderte pasienter ble tatt med i datamaterialet.**

| Måned                              | September |    |    |    | Oktober |    |    |    | November |    |    |     | Desember |
|------------------------------------|-----------|----|----|----|---------|----|----|----|----------|----|----|-----|----------|
| Uke                                | 39        | 40 | 41 | 42 | 43      | 44 | 45 | 46 | 47       | 48 | 49 | 50  | 51       |
| <b>Avdeling for barn og ungdom</b> |           |    |    |    | X       | X* | -  | -  | X        | X  |    |     |          |
| <b>Avdeling for nyfødte</b>        | X         | X  | X  | X  | X       | X* | -  | -  | X        | X  | X* | X** | X        |

*\*Pasientinkludering til og med onsdag, \*\*Pasientinkludering fra og med torsdag*

Inklusjon av pasienter ble gjort med utgangspunkt i vurdering av legemiddelkurvene for de innlagte pasientene ved de aktuelle avdelingene. Ved Avdeling for nyfødte ble det brukt to forskjellige legemiddelkurver: elektronisk legemiddelkurve (DIPS Panorama, utviklet av DIPS ASA, Norge) og manuell papirkurve. Papirkurven ble kun brukt til alvorlig syke barn og ved ordinerings av kontinuerlige intravenøse preparater. Den elektroniske kurven ble brukt for alle andre ordinerings. DIPS Panorama var tilgjengelig fra alle Ahus datamaskiner, mens papirkurven ble oppbevart inne på avdelingen ved pasientens sengeplass. Begge kurvene ved Avdeling for nyfødte ble gjennomgått for å få et helhetsbilde av pasientenes legemiddelbehandlingen under deres sykehusopphold. Ved Avdeling for barn og ungdom ble det kun benyttet elektronisk legemiddelkurve.

### 2.4.1 Kartleggingsskjema

Data til prosjektet ble innhentet ved hjelp av et kartleggingsskjema for "off-label"-vurdering, se tabell 7 (vedlegg 1).



**Table 7: Opplysninger som ble registrert i kartleggingsskjemaet for "off-label"-vurdering.** Kartleggingsskjemaet ble utfyllt for alle inkluderte pasienter.

| Kartleggingsskjema for "off-label"-vurdering  |  |
|---|--|
| Informasjon om pasient  | Informasjon om legemiddel  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Løpenummer</li> <li>▪ Sykehusavdeling</li> <li>▪ Innleggelsesdato</li> <li>▪ Vekt</li> <li>▪ Alder/gestasjonsalder</li> <li>▪ Diagnoser</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Indikasjon</li> <li>▪ Doseringsform</li> <li>▪ Dose og hyppighet ordinert</li> <li>▪ Dose og hyppighet administrert</li> <li>▪ Administrasjonsvei</li> <li>▪ Evt. viderebehandling</li> </ul> |

## 2.4.2 Dataregistrering

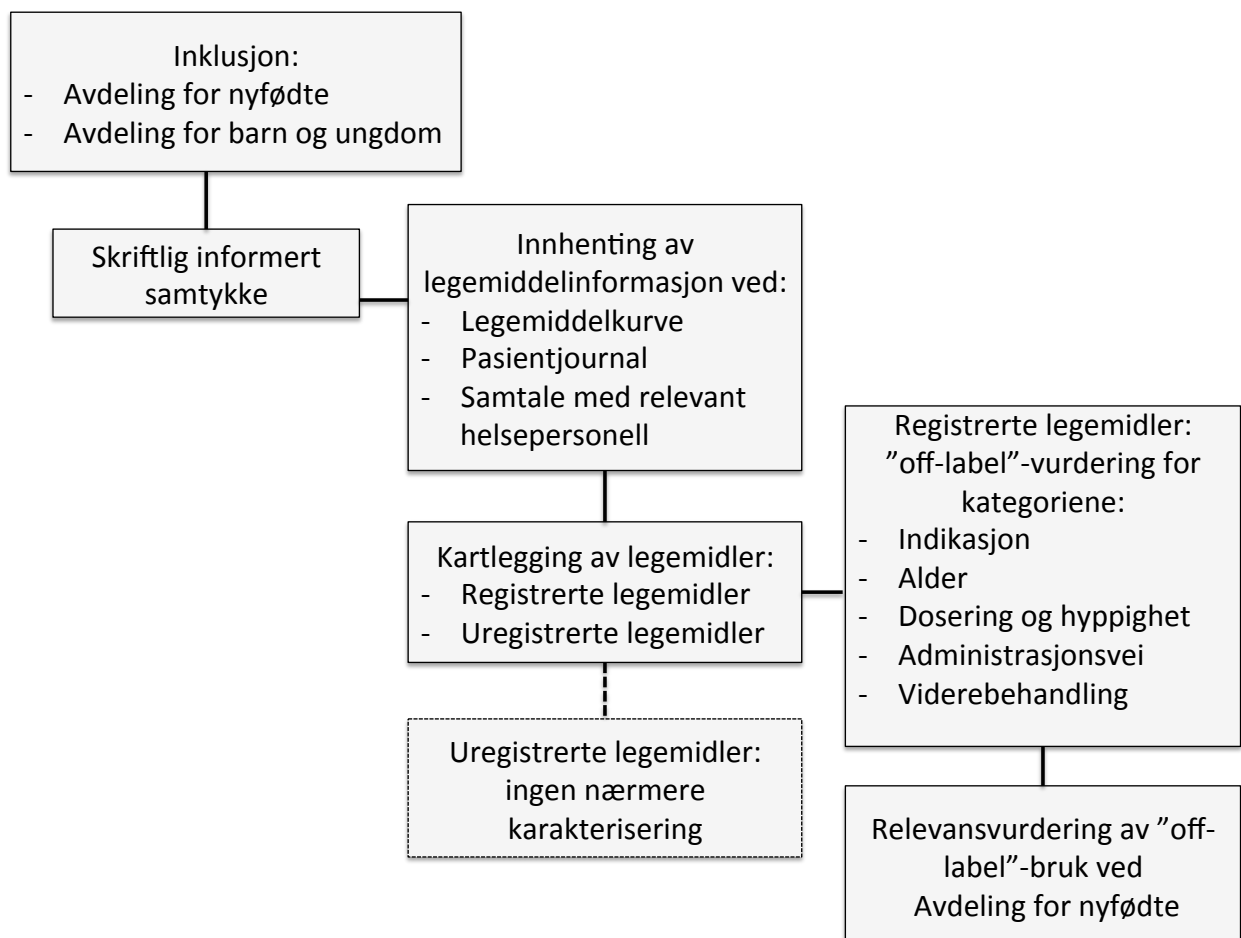
### "Off-label"

Kartleggingen av "off-label"-bruk foregikk ved at studenten selv gikk gjennom den elektroniske legemiddelkurven for alle innlagte pasienter ved de aktuelle avdelingene hver morgen. Ved Avdeling for nyfødte ble det konferert med ansvarlig sykepleier om det var noen pasienter som fikk ordinert legemidler på papirkurve. Dersom papirkurve ble benyttet ble kopier tatt. Pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene ble notert og aktuelt samtykkeskjema ble klargjort. Ved Avdeling for nyfødte ble utlevering av informasjon om prosjektet og innhenting av samtykke utført av studenten selv, mens ved Avdeling for barn og ungdom bidro også ansvarlige sykepleiere i denne prosessen. For pasienter under 16 år måtte samtykke innhentes av pasientenes foreldre/foresatte (vedlegg 2), mens pasienter over 16 år ble ansett som samtykkekompetente (vedlegg 3). Pasienter mellom 12 og 15 år fikk i tillegg utlevert tilpasset informasjonsskriv (vedlegg 4). Etter innhenting av samtykke ble informasjonen vedrørende pasientenes legemiddelbehandling innhentet fra: i) pasientjournal, ii) legemiddelkurve, og iii) ved samtale med behandlende lege og/eller ansvarlig sykepleier ved behov (figur 4). Følgende informasjon kunne bli innhentet ved de ulike kildene:

- **Legemiddelkurve:**
  - DIPS Panorama og papirkurve: Legemiddelordinasjon fra lege (legemiddel, dose og hyppighet, administrasjonsvei) og legemiddel administrert til pasient (legemiddel, dose og hyppighet, administrasjonsvei, tidspunkt for administrering). Dersom legemiddelordinasjon og legemiddel administrert ikke samstemte (som ved generisk bytte) var det legemiddel administrert som ble registrert.

- **Pasientjournal:** Tidligere og nåværende diagnoser og ved noen tilfeller indikasjoner for ordinerte legemidler.
- **Ansvarlig helsepersonell:** Diagnoser/indikasjoner ikke oppgitt i pasientjournal og eventuelle viderebehandlinger av legemidler ble avklart ved samtale med ansvarlig helsepersonell.

Legemiddelordiningene kunne ha følgende status: i) fast, ii) ved behov, og iii) engangsdose. *Faste* medisiner ble administrert ved faste tidspunkter/dager, mens *ved behovs*-legemidler ble administrert etter behov ved vurdering av sykepleier. *Ved behovs*-legemidler som ikke ble administrert til pasient ble ikke registrert i datamaterialet.



**Figur 4: Skjematisk oversikt over metode for datainnhenting og databearbeidelse.** Etter innhenting av skriftlig informert samtykke, ble informasjon angående legemiddelbruken innhentet ved ulike kilder. Deretter ble "off-label"-vurderinger gjort for legemidler med norsk MT. Relevansvurderinger ble kun gjort for "off-label"-bruk ved Avdeling for nyfødte (se figur 5 ytterligere detaljer).

## 2.5 Databehandling

Alle ordinerte legemidler (vedlegg 5 og 6) ble fordelt i to grupper, dvs. med eller uten norsk MT. For legemidler med norsk MT ble følgende kategorier vurdert med hensyn til eventuell ”off-label”-bruk med legemidlets SPC som referanse:

- *Indikasjon*
- *Alder*
- *Dosering og hyppighet*
- *Administrasjonsvei*
- *Viderebehandling*

Alle legemidler med norsk MT har SPC tilgjengelig via hjemmesidene til Statens legemiddelverk ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)). Da SPC er preparatspesifikt, vil legemidlene bli omtalt med produktnavn videre i oppgaven. Dersom et legemiddel ble brukt på en annen måte enn beskrevet i SPC, ble legemiddelbruken vurdert som ”off-label”. Et legemiddel kunne bli brukt ”off-label” for en eller flere kategorier.

Følgende punkter i SPC ble brukt som referanse i vurderingen av ”off-label”-bruk (11):

- **4.1 Indikasjon** for kategoriene *indikasjon* og *alder*
- **4.2 Dosering og administrasjonsvei** for kategoriene *alder*, *dosering og hyppighet*, *administrasjonsvei* og *viderebehandling*
- **6.2 Uforlikeligheter** for kategorien *viderebehandling*
- **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering** for kategorien *viderebehandling*
- **4.3 Kontraindikasjoner** definerte om det aktuelle legemidlet var kontraindisert til barn og ble brukt for å vurdere kategorien *alder*. Andre kontraindikasjoner som blant annet ”overfølsomhet for innholdsstoff” ble ikke tatt hensyn til i dette prosjektet.

SPC kunne også inneholde informasjon om studier som har blitt utført i barnepopulasjoner under punktene ”4.4 Advarsler og forsiktighetsregler”, ”5.1 Farmakodynamiske egenskaper” og ”5.2 Farmakokinetiske egenskaper”. Selv om punktene beskrev studier utført på barn, bestemte de ikke hva legemidlet var godkjent for. Punktene ble derfor ikke brukt som referanse i vurderingen av ”off-label”-bruk for legemidlene i denne studien (11).

### 2.5.1 Vurdering av ulike ”off-label”-kategorier

Som følge av at SPC ikke var standardisert, og at studien ikke tok høyde for alle opplysninger oppgitt i SPC, ble det satt rammer og definisjoner for ”off-label”-vurderingen, se tabell 8. Alle legemidler ble vurdert for alle kategorier med noen unntak (tabell 8). For å kvalitets sikre vurderingene av legemiddelbruken, ble alle vurderinger loggført og gjennomgått av en klinisk farmasøyt tilknyttet forskningsprosjektet ved Sykehusapotekene HF. Veilederne ble konferert ved behov (11).

Sykehusavdelingene hadde lokale skriftlige rutiner og metoder for klargjøring og utblanding av intravenøse legemidler. Avdeling for barn og ungdom hadde rutinemessig tatt i bruk nasjonale blandekort for legemidler til injeksjon og infusjon utarbeidet av Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler for barn i samarbeid med Norsk Barnelegeforening (NBF). Blandekortene finnes på kompetansenettverkets sine hjemmesider ([www.legemidlertilbarn.no](http://www.legemidlertilbarn.no)). Vurderingen av ”off-label”-kategorien *viderebehandling* for injeksjons- og infusjonsvæsker ble ved denne avdelingen vurdert ved å sammenlikne informasjon i SPC med informasjon i blandekortene under kolonnene ”stamløsning” og ”videre fortynning” (11). Avdeling for nyfødte hadde en tilsvarende perm for utblanding og klargjøring av intravenøse legemidler, ”Blandepermen”, som har blitt utarbeidet lokalt ved avdelingen. Tilsvarende ble *viderebehandling* vurdert ved å sammenlikne informasjon i SPC for aktuelt legemiddel med legemidlets informasjon i Blandepermen.

For antimikrobielle legemidler ble det gjort en pragmatisk vurdering av indikasjon da punkt 4.1 i SPC inneholdt svært ulik informasjon. Noen SPC oppga spesifikke agens som ”Pseudomonas aeruginosa” og ”enterokokker”, mens andre oppga bestemte infeksjoner som ”luftveis- og urinveisinfeksjoner” eller at legemidlet kunne brukes mot ”følsomme bakterier”. Noen SPC henviste også til de offisielle retningslinjene vedrørende riktig bruk av antibakterielle midler. Vurderingen av ”off-label”-bruken tok ikke hensyn til de offisielle retningslinjene, men kun det som stod beskrevet i SPC (11).

Uregistrerte legemidler omfattet legemidler med markedsføringstillatelse i et annet land enn Norge (importert), apotekfremstilte legemidler og preparater fremstilt av serviceproduksjonsordningen (NAF). Disse legemidlene ble ikke vurdert med hensyn til ”off-label”-bruk, men antall ordineringer ble registrert.

Tabell 8: Rammer og definisjoner brukt i vurderingen av de ulike "off-label"-kategoriene for legemidler med norsk MT (11).

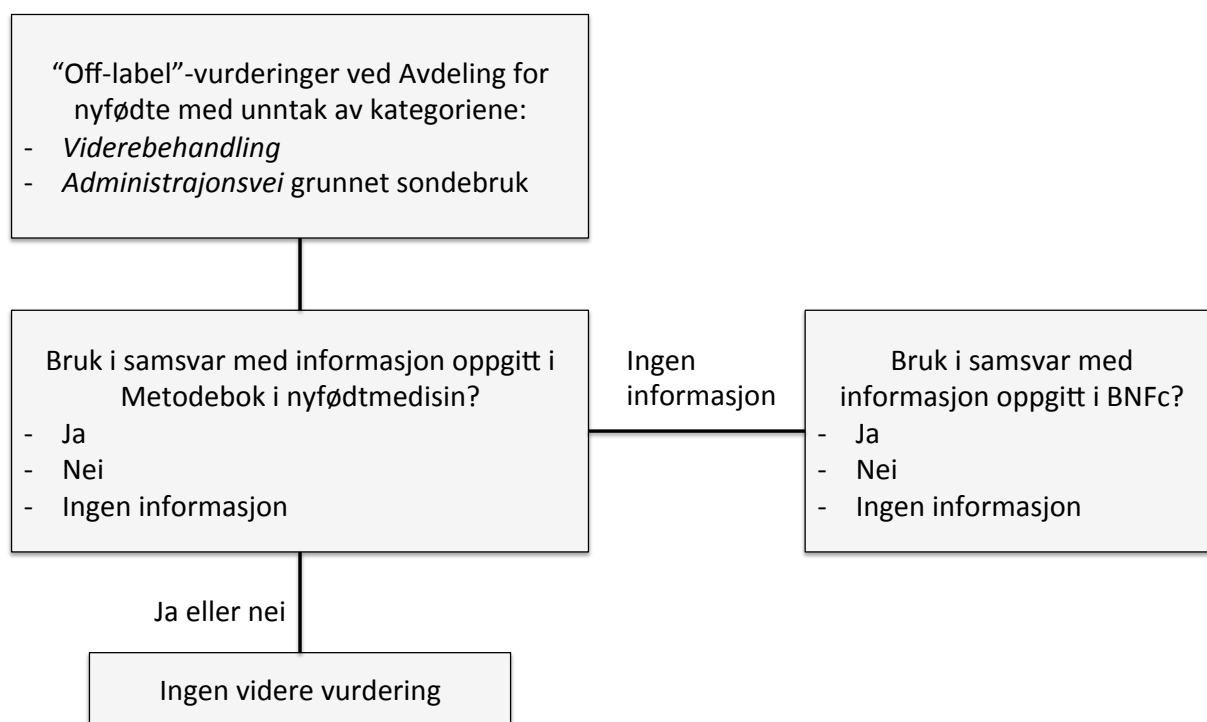
| Kategori                  | Rammer/definisjoner   | Merknad   |
|---------------------------|---|---|
| <b>Indikasjon</b>         | Innhentet fra pasientjournal eller ved samtale med relevant helsepersonell.<br>Det ble ikke skilt mellom behandling av en diagnostisert sykdom, og empirisk behandling ved mistanke om en sykdom.   | Verifisering av diagnose ble ikke innhentet.  |
| <b>Alder</b>              | Dersom ikke annet ble oppgitt i punk 4.1 og 4.2 i SPC ble følgende definisjoner brukt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prematur: født før 37. svangerskapsuke</li> <li>- Nyfødt: 0-28 dager</li> <li>- Spedbarn: 29 dager - &lt; 1 år</li> <li>- Småbarn: 1-4 år</li> <li>- Større barn: 5-12 år</li> <li>- Ungdom: 13-17 år</li> <li>- Voksen: ≥18 år</li> </ul> Dersom alder ikke var oppgitt i SPC men anbefalt dosering var oppgitt i <b>masseenhet</b> , ble <i>alder</i> vurdert som "off-label". Dersom anbefalt dosering var oppgitt i <b>masseenhet/kg</b> , ble <i>alder</i> vurdert som "on-label". | Dersom SPC ikke skilte mellom premature og fullbårne nyfødte, ble doseringene til begge aldersgruppene vurdert med utgangspunktet i anbefalt dosering til nyfødte (0år).  |
| <b>Dosering</b>           | Dersom doseringen avvek ±10 % fra doseanbefaling i SPC ble doseringen vurdert som "on-label".<br><br>Dersom SPC åpnet for at legemidlet kunne doseres etter "pasientens kliniske tilstand/tilpasses individuelt" ble doser under den anbefalte vurdert som "on-label", mens doseringer over den anbefalte ble vurdert som "off-label".<br><br>For antimikrobielle legemidler ble det tatt hensyn til anbefalt hyppighet. For alle andre legemidler ble hyppighet ikke tatt hensyn til så lenge den totale døgndosen var innenfor.*  | Ble <b>ikke</b> vurdert dersom variablene <i>indikasjon</i> og/eller <i>alder</i> ble vurdert som "off-label".<br><br>Behandlingslengde ble ikke vurdert.<br><br>*Salbutamol-ordineringer med hyppighet > x 4/daglig ble vurdert som "off-label". |
| <b>Administrasjonsvei</b> | Vurderingen av intravenøse legemidler ble gjort med hensyn til anbefalt administrasjonsvei som intramuskulært, intravenøst eller subkutan innenfor anbefalt aldersgruppe.   | Legemidler administrert via sonde eller perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) ble vurdert som "off-label" dersom slik bruk ikke var beskrevet i SPC.   |
| <b>Viderebehandling</b>   | For legemidler til injeksjon og infusjon ble vurderingen av viderebehandlingen gjort ved å sammenlikne informasjonen i SPC mot: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nasjonale blandedkort ved Avdeling for barn og ungdom</li> <li>- Blandeperm ved Avdeling for nyfødte</li> </ul> Legemidler viderebehandlet på en måte som ikke sto beskrevet i SPC ble vurdert som "off-label".  | Ble ikke vurdert dersom legemidlet ikke hadde blitt viderebehandlet før administrering.   |

## 2.6 Vurdering av klinisk relevans

For å få en indikasjon om ”off-label”-bruken var av klinisk relevans, ble det vurdert om bruken sto beskrevet i annet oppslagsverk, se figur 5. Dette ble gjort for ordinerings vurdert som ”off-label” ved Avdeling for nyfødte, da nyfødte er en sårbar pasientgruppe og at de ved andre studier har hatt høyere forekomst av ”off-label”-bruk enn eldre barn (5, 33, 58).

Følgende ”off-label”-vurderinger ble ikke tatt med i klinisk relevans-vurderingen grunnet manglende opplysninger i oppslagsverkene:

- ”Off-label”-vurderinger for kategorien *viderebehandling*
- ”Off-label”-vurderinger for kategorien *administrasjonsvei* grunnet administrasjon via sonde



**Figur 5:** Skjematisk oversikt over prosessen som lå til grunn for vurderinger om ”off-label”-bruken ved Avdeling for nyfødte var i samsvar med informasjonen i Metodebok i nyfødtmedisin. Ved manglende informasjon i oppslagsverket (Metodebok i nyfødtmedisin), ble ”off-label”-bruken vurdert mot informasjon i British National Formulary for Children (BNFc).

Oppslagsverkene brukt var ”Metodebok i nyfødtmedisin” (70) som primært ble laget for Barneavdelingen ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, men som også skal være veiledende retningslinjer for behandling av nyfødte i Helse Nord. Boka er også brukt ved

andre nyfødtavdelinger i Norge (70). For de indikasjonene/legemidlene som ikke var beskrevet i Metodebok i nyfødtmedisin, ble bruken sammenliknet med informasjonen oppgitt i British National Formulary for Children (BNFc) (figur 5). BNFc er utgitt av Paediatric Formulary Committee i Storbritannia og har som mål å gi helsepersonell pålitelig og oppdatert informasjon om legemidler til bruk hos barn. Informasjonen bygger på tilgjengelig litteratur, ”best-practice”-retningslinjer og råd fra et nettverk av kliniske eksperter (71).

## **2.7 Studiens målevariabler**

For å kartlegge omfanget av ”off-label”-bruken og bruken av uregistrerte legemidler ved de aktuelle avdelingen ble følgende variabler registrert:

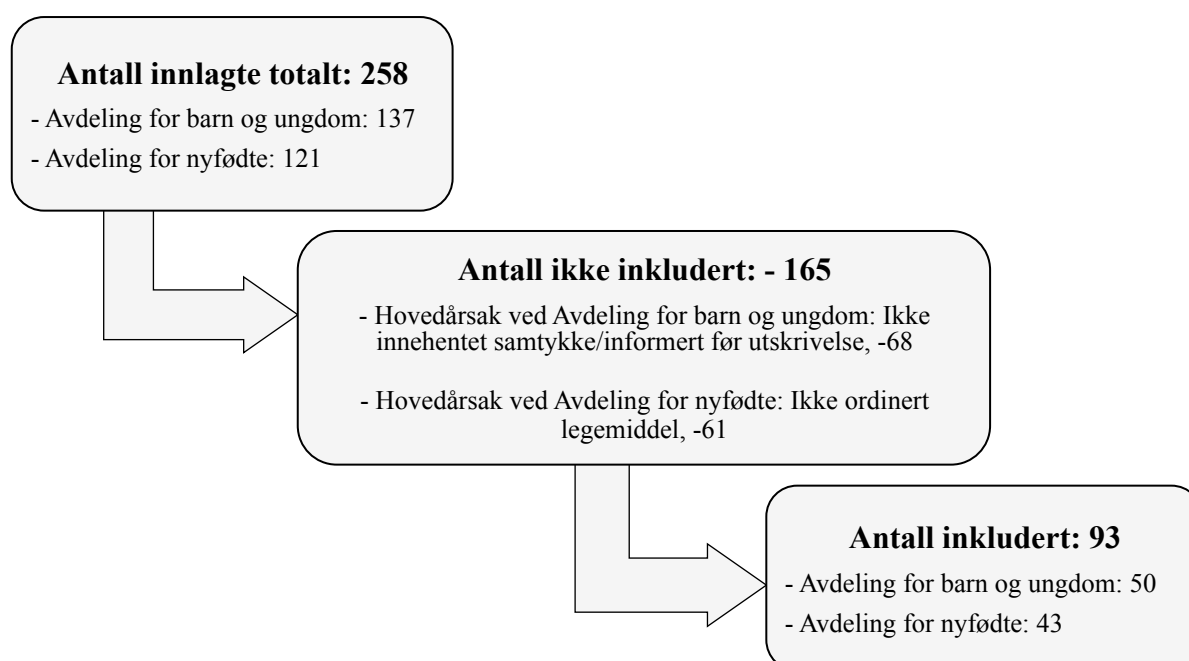
- Totalt antall legemiddelordinasjoner ved avdelingene og innenfor de ulike aldersgruppene, inkludert antall legemiddelpreparater.
- Fordelingen av legemidler brukt inndelt etter anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjon (ATC-grupper).
- Andel ”off-label”-ordineringer ved de forskjellige aldersgruppene.
- Andel ordinerings av uregistrerte legemidler ved avdelingene og de forskjellige aldersgruppene.
- Forekomst (antall og andel) av de ulike ”off-label”-kategoriene innenfor de ulike aldersgruppene.
- Andel ”off-label”-tilfeller ved Avdeling for nyfødte som var beskrevet i annet oppslagsverk.

## **2.8 Analyser**

Det ble opprettet en database i Microsoft Office Excel der all data ble registrert. Databasen ble brukt til å utføre alle deskriptive analyser.

### 3 Resultater

I løpet av prosjektperioden hadde Avdeling for nyfødte og Avdeling for barn og ungdom tilsammen 258 innlagte pasienter, hvorav 93 (36 %) ble inkludert i studien etter innhenting av skriftlig, informert samtykke (figur 6). Pasienter som ikke fikk ordinert et eller flere legemidler utgjorde den største gruppen av pasienter ( $n = 61$ ) som ikke oppfylte inklusjonskriteriene ved Avdeling for nyfødte. Hovedårsaken til at pasienter ikke ble inkludert ved Avdeling for barn og ungdom var utskriving før samtykkeskjema ble utlevert eller før studenten hadde rukket å informere om prosjektet/innhente samtykkeskjema ( $n=68$ , figur 6).



Figur 6: Oversikt over antall innlagte, ikke inkluderte og inkluderte pasienter ved hver av avdelingene.

Tre av pasientene ble overført mellom avdelingene i løpet av prosjektperioden og ble dermed inkludert på nytt. Dette ble gjort da det er to separate avdelinger, med ulike behandlende leger. I tillegg var det en pasient ved Avdeling for barn og ungdom som ble reinnlagt i løpet av prosjektperioden. Innleggelsesårsakene var ulike, og pasienten ble derfor inkludert to ganger.

Det ble inkludert 43 pasienter fra Avdeling for nyfødte hvorav 24 (56 %) var premature og 19 fullbårne barn. Pasientene fra denne avdelingen hadde ved inklusjon en gjennomsnittsalder



på 8 dager (spredning 0-90 dager). Tilsvarende var gjennomsnittsalder for de 50 inkluderte pasientene inkludert ved Avdeling for barn og ungdom 6 år (spredning 3 uker–17 år). Det var flertall av gutter inkludert ved begge avdelingene.

### 3.1 Ordinerte legemidler

Ved Avdeling for nyfødte ble det ordinert flere legemidler per pasient i gjennomsnitt, sammenliknet med Avdeling for barn og ungdom. Ved sistnevnte avdeling ble det derimot brukt flere forskjellige legemiddelpreparater enn førstnevnte avdeling (tabell 9).

**Tabell 9: Oversikt over aldersfordeling og grad av legemiddelbruk blant de inkluderte pasientene ved de to studieavdelingene. %= prosentandel av antall ordinerings/pasienter ved aktuell avdeling.**

|                                | Aldersgruppe             | Pasienter<br>inkludert, n<br>(%) | Antall<br>ordineringer, n<br>(%) | Gjennomsnittlig<br>ord.* per pasient<br>(spredning) | Antall preparater,<br>n |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|-------------------------|
| Avdeling for barn og<br>ungdom | Nyfødt<br>(0-28 dager)   | 4<br>(8 %)                       | 10<br>(4 %)                      | 2,5<br>(1-4)  | 7                       |
|                                | Spedbarn<br>(1 mnd-1 år) | 8<br>(16 %)                      | 38<br>(16 %)                     | 4,8<br>(1-11)                                       | 24                      |
|                                | Småbarn<br>(1-4 år)      | 17<br>(34 %)                     | 93<br>(38 %)                     | 5,5<br>(3-11)                                       | 36                      |
|                                | Større barn<br>(5-12 år) | 11<br>(22 %)                     | 41<br>(17 %)                     | 3,7<br>(1-11)                                       | 30                      |
|                                | Ungdom<br>(13-17 år)     | 10<br>(20 %)                     | 62<br>(25 %)                     | 6,2<br>(1-11)                                       | 42                      |
|                                | <b>Totalt</b>            | <b>50</b>                        | <b>244</b>                       | <b>4,9</b>  | <b>97</b>               |
| Avdeling<br>for nyfødte        | Prematur<br>(GA < 37)    | 24<br>(56 %)                     | 159<br>(63 %)                    | 6,6<br>(1-28)                                       | 36                      |
|                                | Terminfødt<br>(GA ≥ 37)  | 19<br>(44 %)                     | 95<br>(37 %)                     | 5<br>(1-17)   | 34                      |
|                                | <b>Totalt</b>            | <b>43</b>                        | <b>254</b>                       | <b>5,9</b>  | <b>53</b>               |

\*Ord.=ordineringer

Tabell 10 viser antall ordinerings innenfor de tre mest brukte ATC-gruppene ved hver av avdelingene. Det var legemidler fra ATC-gruppe A (fordøyelsesorganet og stoffskiftet) som forekom hyppigst blant premature pasienter med 40 ordinerings, mens legemidler fra ATC-gruppe J (antiinfektiva til systemisk bruk) ble hyppigst ordinert til fullbårne nyfødte med totalt 34 ordinerings. De mest brukte legemidlene innenfor ATC-gruppene N, A og J var henholdsvis Koffeinbase fra Ullevål apotekproduksjon (27 ordinerings), Vitamin E® (12 ordinerings) og Pentrexyl® (27 ordinerings).

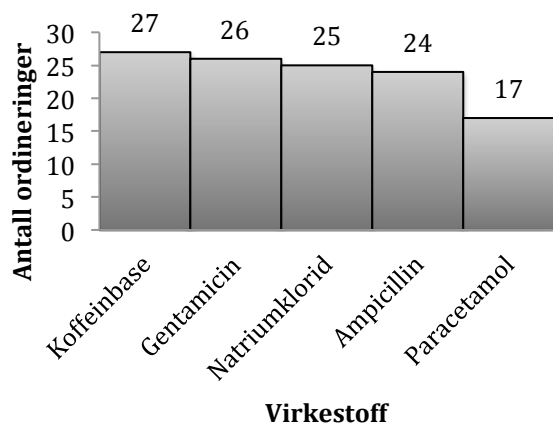
Legemidler fra ATC-gruppe R (respirasjonssystemet) ble hyppigst ordinert ved Avdeling for barn og ungdom (tabell 10). En stor andel av disse (n=29, 54 %) var til pasienter i småbarnsgruppen (1-4 år), som også utgjorde den største aldersgruppen ved denne avdelingen (n=17, 34 %). For pasientene i nyfødt- og spedbarnsgruppen var det flest ordinerings innenfor ATC-gruppe J (antiinfektiva til systemisk bruk) med tilsammen 17 ordinerings, mens preparater fra ATC-gruppe N (nervesystemet) ble hyppigst ordinert for aldersgruppene større barn og ungdom med tilsammen 27 ordinerings. De mest ordinerte legemidlene innenfor ATC-gruppene R, J og N var henholdsvis Ventoline®, Cefotaxim® og Paracet®.

**Tabell 10: Ordinerings blant de tre mest brukte ATC-gruppene ved hver av avdelingene.** %= prosentandel av totalt antall ordinerings ved hver av avdelingene.

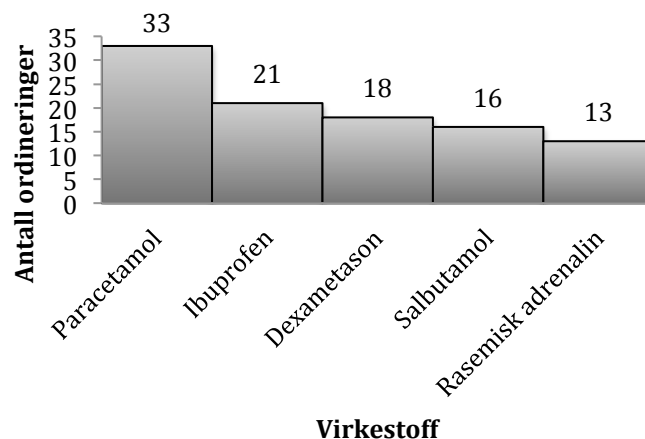
|                                    | <b>ATC-gruppe</b>                    | <b>Antall ordinerings, n (%)</b> |
|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Avdeling for nyfødte</b>        | N - Nervesystemet                    | 65 (26 %)                        |
|                                    | J – Antiinfektiva til systemisk bruk | 59 (23 %)                        |
|                                    | B – Blod og bloddannende organer     | 55 (22 %)                        |
| <b>Avdeling for barn og ungdom</b> | R – Respirasjonssystemet             | 55 (23 %)                        |
|                                    | N – Nervesystemet                    | 52 (21 %)                        |
|                                    | J – Antiinfektiva til systemisk bruk | 47 (19 %)                        |

Figur 7 og 8 gir oversikt over de hyppigst ordinerte virkestoffene ved hver av avdelingene. Koffeinbase 10 mg/ml mikstur fra Ullevål apotekproduksjon var det legemidlet som ble hyppigst ordinert ved Avdeling for nyfødte med 27 ordinerings, og ble utelukkende ordinert til premature pasienter. Natriumklorid (NaCl® 9 mg/ml fra Fresenius Kabi og NaCl® 1 mmol/ml fra Braun) var det tredje hyppigst ordinerte virkestoffet (figur 7) og også disse preparatene ble primært ordinert til premature pasienter (21 av 25 ordinerings). Gensumycin® 40 mg/ml injeksjonsvæske ble hyppigst ordinert til fullbårne nyfødte med 16 ordinerings, etterfulgt av Pentrexyl® 500 mg/ml injeksjons- og infusjonsvæske med 13 ordinerings.

Paracetamol ble ordinert som flere legemiddelformer (stikkpiller, mikstur, injeksjonsvæske og tabletter), og var det virkestoffet som ble mest brukt ved Avdeling for barn og ungdom med totalt 33 ordinerings (14 % av totalt). Det var også dette virkestoffet som var hyppigst brukt blant samtlige aldersgrupper ved avdelingen med unntak av pasienter i småbarnsgruppen (1-4 år), som fikk flere ordinerings av Dexametason®.



**Figur 7: De fem mest ordinerte virkestoffene ved Avdeling for nyfødte.** Figuren viser antall ordninger av hvert virkestoff.



**Figur 8: De fem mest ordinerte virkestoffene ved Avdeling for barn og ungdom.** Figuren viser de antall ordninger av hvert virkestoff.

### 3.2 Forekomst av "off-label" og uregistrerte legemidler

Ved Avdeling for nyfødte ble alle pasientene behandlet med minst et "off-label" og/eller et uregistrert legemiddel. Totalt 43 % av ordningene ble vurdert som "off-label", mens 39 % av ordningene var av uregistrerte legemidler (tabell 11). Ved Avdeling for barn og ungdom fikk 96 % av pasientene minst et "off-label" og/eller et uregistrert legemiddel. Ved denne avdelingen utgjorde "off-label"-ordninger 51 % og 15 % var av uregistrerte legemidler (tabell 11).

Koffeinbase mikstur, som ble hyppigst ordinert ved Avdeling for nyfødte, var et uregistrert legemiddel som utgjorde tilsammen 11 % av alle ordninger ved avdelingen. Blant topp fem ordinerte legemidler ved Avdeling for barn og ungdom var det også et uregistrert legemiddel, Racepinephrine® 2,25% inhalasjonsvæske (Nephron Pharmaceuticals Corporation) med markedsføringstillatelse i USA. Dette preparatet ble ordinert 13 ganger og utgjorde 5 % av alle ordninger ved avdelingen.

Av alle aldersgruppene, uavhengig av avdeling, var det gruppen med premature pasienter som hadde det høyeste omfanget av uregistrerte legemidler (47 %). Den aldersgruppen med flest "off-label"-vurderinger var pasienter mellom 13-17 år (56 %), etterfulgt av pasienter mellom 1-4 år (54 %), se tabell 11.

**Tabell 11: Antall ordinerings (ord.) med minst en kategori vurdert som "off-label" (OL) og antall ordinerings av uregistrerte (ureg.) legemidler i ulike aldersgruppene ved de to studieavdelingen. % = prosentandel innenfor de ulike aldersgruppene.**

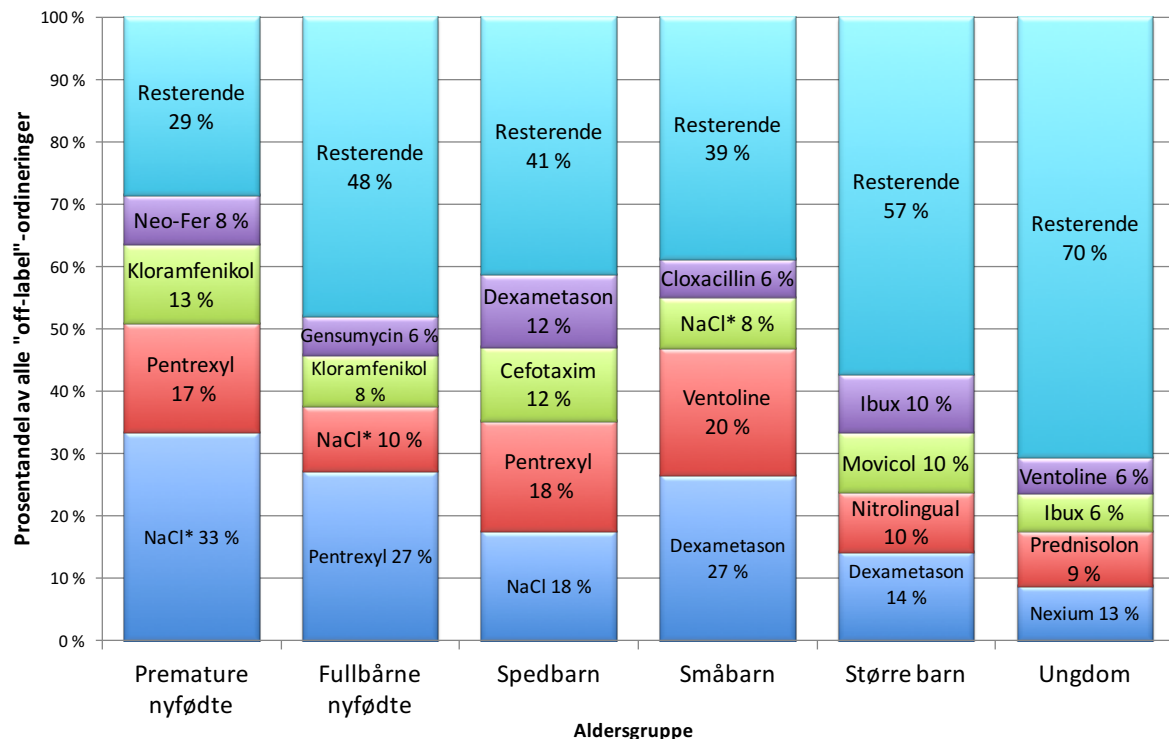
|                         | Alders-<br>gruppe | Antall<br>pasienter,<br>n | Pasienter som<br>mottok OL og/eller<br>ureg., n (%) | Totalt<br>antall<br>ord., n | Antall OL<br>ord., n (%) | Antall ureg.<br>ord., n (%) | OL + ureg.<br>ord., n (%) |
|-------------------------|-------------------|---------------------------|---|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Avd. for barn og ungdom | Nyfødt            | 4                         | 3<br>(75 %)   | 10                          | 3<br>(30 %)              | 1<br>(10 %)                 | 4<br>(40 %)               |
|                         | Spedbarn          | 8                         | 8<br>(100 %)  | 38                          | 17<br>(45 %)             | 11<br>(29 %)                | 28<br>(74 %)              |
|                         | Småbarn           | 17                        | 17<br>(100 %)                                       | 93                          | 49<br>(53 %)             | 19<br>(20 %)                | 68<br>(73 %)              |
|                         | Større<br>barn    | 11                        | 10<br>(91 %)  | 41                          | 21<br>(51 %)             | 2<br>(5 %)                  | 23<br>(56 %)              |
|                         | Ungdom            | 10                        | 10<br>(100 %)                                       | 62                          | 34<br>(55 %)             | 3<br>(5 %)                  | 37<br>(60 %)              |
|                         | <b>Totalt</b>     | <b>50</b>                 | <b>48<br/>(96 %)</b>                                | <b>244</b>                  | <b>124<br/>(51 %)</b>    | <b>36<br/>(15 %)</b>        | <b>160<br/>(66 %)</b>     |
| Avd. for<br>nyfødte     | Prematur          | 24                        | 24<br>(100%)  | 159                         | 63<br>(40 %)             | 75<br>(47 %)                | 138<br>(87 %)             |
|                         | Termin-<br>født   | 19                        | 19<br>(100%)  | 95                          | 45<br>(47 %)             | 24<br>(25 %)                | 69<br>(73 %)              |
|                         | <b>Totalt</b>     | <b>43</b>                 | <b>43<br/>(100%)</b>                                | <b>254</b>                  | <b>108<br/>(43 %)</b>    | <b>99<br/>(39 %)</b>        | <b>207<br/>(81 %)</b>     |

Pentrexyl® (ampicillin) var et av de legemidlene som ble hyppigst brukt "off-label" ved Avdeling for nyfødte, se tabell 12, og ble både ordinert til premature og fullbårne nyfødte. Ved Avdeling for barn og ungdom var det Dexametason® som ble hyppigst brukt "off-label" (tabell 12). Alle ordineringsene av Dexametason® ble vurdert som "off-label" for kategorien *alder*, og majoriteten av ordineringsene (13 av 18) var til barn mellom 1-4 år (småbarn).

**Tabell 12: Oversikt over de mest ordinerte legemidlene med hensyn til "off-label" og uregistrerte legemidler. (%) = prosent av totalt antall ordinerings ved hver av avdelingene.**

| Avdeling for barn og ungdom                               |                          |                                      | Avdeling for nyfødte |                                      |
|---|--------------------------|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|
|   | Legemiddel               | Antall ordinerings,<br>n (% , n=244) | Legemiddel           | Antall ordinerings,<br>n (% , n=254) |
| <b>Topp fem<br/>legemidler<br/>brukt "off-<br/>label"</b> | 1) Dexametason           | 18 (7 %)                             | 1) Natriumklorid     | 25 (10 %)                            |
|   | 2) Salbutamol            | 15 (6 %)                             | 2) Ampicillin        | 24 (9 %)                             |
|   | 3) Natriumklorid         | 11 (5 %)                             | 3) Kloramfenikol     | 12 (5 %)                             |
|   | 4) Cefotaxim             | 6 (2 %)                              | 4) Jern              | 6 (2 %)                              |
|   | 5) Ibuprofen             | 5 (2 %)                              | 5) Laktulose         | 5 (2 %)                              |
| <b>Topp fem<br/>uregistrerte<br/>legemidler</b>           | 1) Rasemisk<br>adrenalin | 13 (5 %)<br>7 (3 %)                  | 1) Koffeinbase       | 27 (11 %)                            |
|   | 2) Ibuprofen             | 4 (2 %)                              | 2) K-vitamin         | 13 (5 %)                             |
|   | 3) Gentamicin            | 3 (1 %)                              | 3) E-vitamin         | 12 (5 %)                             |
|   | 4) Kloralhydrat          | 3 (1 %)                              | 4) Infloran          | 11 (4 %)                             |
|   | 5) Paracetamol           |                                      | 4) Morfin            | 10 (4 %)                             |

Legemidlene hyppigst brukt "off-label" ved de ulike aldersgruppene, uavhengig av avdeling er vist i figur 9.



**Figur 9: Oversikt over legemidlene hyppigst brukt "off-label" ved de ulike aldersgruppene.** %=prosentandel av totalt antall "off-label"-ordninger for henholdsvis premature nyfødte (n=63), fullbårne nyfødte (n=48), spedbarn (n=17), småbarn (n=49), større barn (n=21) og ungdom (n=34) uavhengig av avdeling. \*Både natriumklorid (NaCl) 9 mg/ml og 1 mmol/ml, \*\*Både kloramfenikol øyedråper og øyesalve

### 3.2.1 "Off-label"-kategorier

Ved avdeling for nyfødte ble det totalt registrert 176 "off-label"-tilfeller. Kategorien *administrasjonsvei* hadde hyppigst forekomst med 78 registrerte tilfeller der majoriteten representerte legemidler administrert via sonde (32 %). Ved Avdeling for barn og ungdom ble det i alt registrert 175 "off-label"-tilfeller. Kategorien *alder* ble hyppigst registrert ved denne avdelingen (tabell 13).

**Tabell 13: Oversikt over antall registrerte "off-label" (OL)-kategorier hos de ulike aldersgruppene. (%) = prosent av totalt antall registrerte "off-label"-tilfeller ved hver av avdelingene.**

| <b>Avdeling for nyfødte</b>        | <b>Antall OL ord., n</b> | <b>Indikasjon, n (%<br/>n=176)</b> | <b>Alder, n (%<br/>n=176)</b> | <b>Dose/hyppighet, n (%<br/>n=176)</b> | <b>Administrasjons-vei, n (%<br/>n=176)</b> | <b>Viderebehandling, n (%<br/>n=176)</b> |
|------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--|---|--|
| <b>Prematur</b>                    | 63                       | 13<br>(7 %)                        | 21<br>(12 %)                  | 11<br>(6 %)                            | 46<br>(26 %)                                | 1<br>(0,6 %)                             |
| <b>Terminfødt</b>                  | 45                       | 9<br>(5 %)                         | 20<br>(11 %)                  | 18<br>(10 %)                           | 32<br>(18 %)                                | 5<br>(3 %)                               |
| <b>Totalt</b>                      | 108                      | 22<br>(13 %)                       | 41<br>(23 %)                  | 29<br>(16 %)                           | 78<br>(44 %)                                | 6<br>(3 %)                               |
| <b>Avdeling for barn og ungdom</b> | <b>Antall OL ord.</b>    | <b>Indikasjon n (%<br/>n=175)</b>  | <b>Alder n (%<br/>n=175)</b>  | <b>Dose/ hyppighet n (%<br/>n=175)</b> | <b>Admin. vei n (%<br/>n=175)</b>           | <b>Videre-behandling n (%<br/>n=175)</b> |
| <b>Nyfødte</b>                     | 3                        | 1<br>(0,6 %)                       | 1<br>(0,6 %)                  | 2<br>(1 %)                             | 1<br>(0,6 %)                                | -  |
| <b>Spedbarn</b>                    | 17                       | 6<br>(3 %)                         | 9<br>(5 %)                    | 4<br>(2 %)                             | 7<br>(4 %)                                  | 3<br>(2 %)                               |
| <b>Småbarn</b>                     | 49                       | 12<br>(7 %)                        | 22<br>(13 %)                  | 11<br>(6 %)                            | 7<br>(4 %)                                  | 20<br>(11 %)                             |
| <b>Større barn</b>                 | 21                       | 5<br>(3 %)                         | 7<br>(4 %)                    | 7<br>(4 %)                             | 5<br>(3 %)                                  | 6<br>(3 %)                               |
| <b>Ungdom</b>                      | 34                       | 11<br>(6 %)                        | 8<br>(5 %)                    | 11<br>(6 %)                            | 9<br>(5 %)                                  | -  |
| <b>Totalt</b>                      | 124                      | 35<br>(20 %)                       | 47<br>(27 %)                  | 35<br>(20 %)                           | 29<br>(17 %)                                | 29<br>(17 %)                             |

### 3.2.2 Uregistrerte legemidler

Koffeinbase mikstur (apotekproduksjon), Ka-Vit® dråper (importert) og Vitamin E® mikstur (importert) var de tre legemidlene uten MT i Norge som ble hyppigst brukt ved Avdeling for nyfødte. Disse legemidlene utgjorde over 53 % av ordinerings av uregistrerte legemidler ved avdelingen. Samtlige ordinerings av Koffeinbase og Vitamin E® var til premature nyfødte, mens Ka-Vit® ble ordinert til begge aldersgruppene ved Avdeling for nyfødte. Ved Avdeling for barn og ungdom var det Racephineprine® inhalasjonsvæske (importert), Nurofen® stikkpiller (importert) og Gentamicin® injeksjonsvæske (importert) som var hyppigst brukt av de uregistrerte legemidlene. Disse utgjorde totalt 24 % av alle ordinerings av legemidler uten MT i Norge ved avdelingen. Av de uregistrerte legemidlene, var det høyere andel av importerte legemidler ved begge avdelingene (tabell 14).

**Tabell 14: Antall ordinerings av uregistrerte legemidler ved hver av avdelingene. (%)= prosentandel av totalt antall ordinerings ved hver av avdelingene.**

|                                    | <b>Importert, n (%)</b> | <b>Apotek-fremstilt, n (%)</b> | <b>Norges Apotek-forening (NAF), n (%)</b> | <b>Totalt, n (%)</b> |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--|----------------------|
| <b>Avdeling for nyfødte</b>        | 50<br>(20 %)            | 30<br>(12 %)                   | 19<br>(7 %)                                | 99<br>(39 %)         |
| <b>Avdeling for barn og ungdom</b> | 29<br>(12 %)            | 3<br>(1 %)                     | 4<br>(2 %)                                 | 36<br>(15 %)         |

### 3.3 Vurdering av klinisk relevans

Av 176 tilfeller klassifisert som "off-label" ved Avdeling for nyfødte, ble 135 tilfeller (77 %), vurdert mot oppslagsverkene Metodebok i nyfødtdmedisin og BNFc (figur 10). Disse tilfellene var fordelt på 33 pasienter og 89 ordinerings, hvorav over halvparten (65 %) var til fullbårne nyfødte. Største ATC-gruppe var gruppe J (antiinfektiva til systemisk bruk) med 39 ordinerings. Vurdering mot annet oppslagsverk ble ikke gjort for "off-label"-bruken ved Avdeling for barn og ungdom.

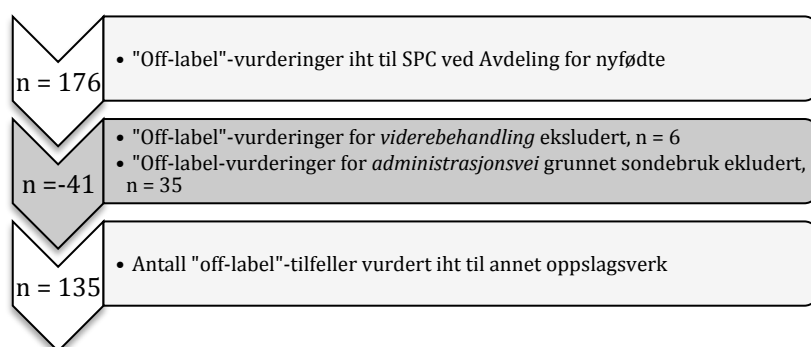
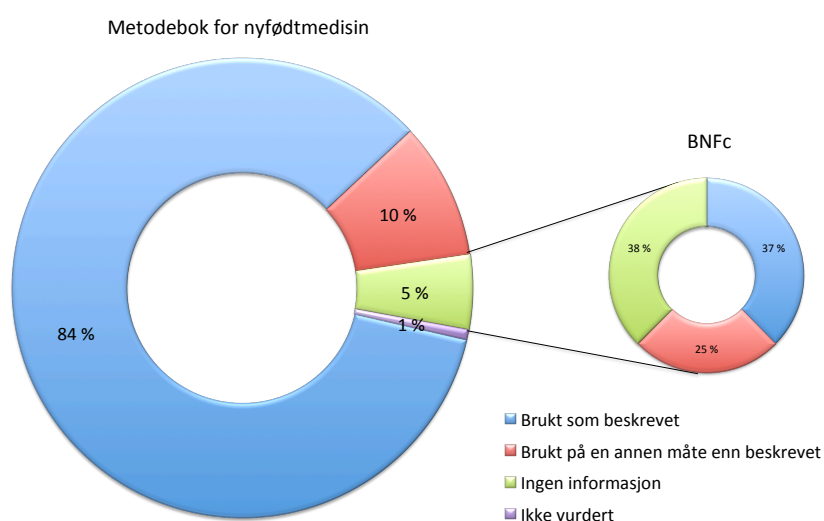


Figure 10: Det ble tatt utgangspunkt i "off-label"-vurderinger iht til SPC ved Avdeling for nyfødte for videre vurdering mot annet oppslagsverk. "Off-label"-vurderinger for kategorien *viderebehandling*, og "off-label"-vurderinger for kategorien *administrasjonsvei* grunnet sondebruk ble ekskludert for videre vurdering.

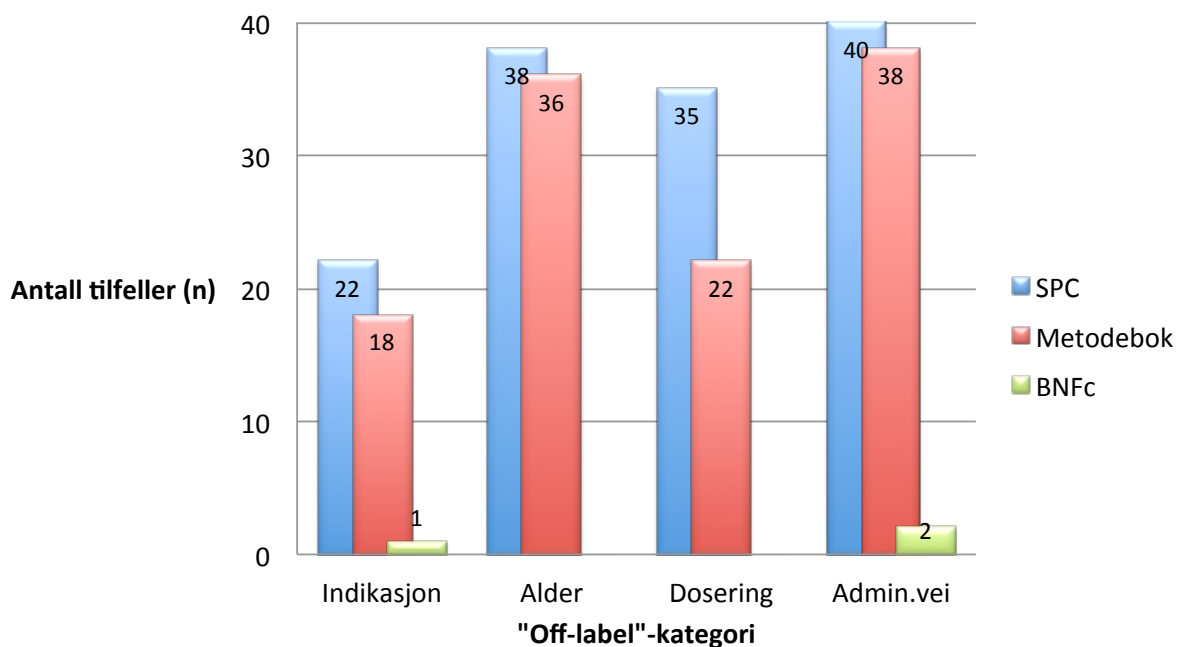
Ved 117 tilfeller (87 %) var "off-label"-bruken i samsvar med informasjon oppgitt i Metodebok for nyfødtdmedisin eller BNFc, se figur 11. Ett tilfelle ble ikke vurdert mot disse oppslagsverkene grunnet manglende informasjon angående pasientens legemiddelbruk.



Figur 11: Oversikt over type informasjon tilgjengelig i Metodebok i nyfødtdmedisin for tilfellene vurdert som "off-label" (n=135) iht til SPC for Avdeling for nyfødte. Syv tilfeller (5 %) kunne ikke vurderes mot dette oppslagsverket pga av manglende informasjon i Metodebok for nyfødtdmedisin og ble videre vurdert mot informasjon i British National Formulary (BNFc).

Syv tilfeller kunne ikke vurderes mot informasjonen i Metodebok i nyfødttmedisin, da det ikke fremkom informasjon vedrørende diagnosen/legemidlet i metodeboka, se figur 11. Et tilfelle gjaldt bruken av Pentrexyl® som forebyggende behandling pga av atriekateter, tre tilfeller gjaldt bruken av Atropin® i forkant av intubering, og tre tilfeller omfattet bruken av Vallergan® som er kontraindisert til barn under to år. Av disse tilfellene var kun bruken av Atropin® i forkant av intubering beskrevet i BNFc.

Majoriteten av ”off-label”-bruken var beskrevet i Metodebok for nyfødttmedisin eller BNFc for alle ”off-label”-kategoriene, se figur 12. Det var kategorien *dosering* som hadde færrest tilfeller som var forankret i oppslagsverkene.



**Figur 12:** Fordeling av antall tilfeller vurdert som ”off-label” iht til SPC (blå) i ulike kategorier, og antall innen disse der bruk var forankret i Metodebok i nyfødttmedisin (rød) eller BNFc (grønn).



## 4 Diskusjon

I denne studien ble det inkludert 93 pasienter hvorav nærmere 90 % ble behandlet med et legemiddel brukt ”off-label”, og ca. 60 % ble behandlet med et uregistrert legemiddel i løpet av prosjektperioden. Disse funnene samsvarer med andre studier utført ved pediatriske sykehusavdelinger, hvor andelen av pasienter som har mottatt et ”off-label”- og/eller et uregistrert legemiddel har variert mellom ca. 40-100 % (10, 55, 59-63). Tendensen indikerer at ”off-label”-bruk og bruk av uregistrerte legemidler er utbredt i behandlingen av den pediatriske populasjonen. Innledende klinisk relevans-vurderinger i denne studien viser at majoriteten av ”off-label”-bruken er beskrevet i annet oppslagsverk, men slik informasjon manglet ved over 10 % av tilfellene.

Ved Avdeling for barn og ungdom ble det inkludert flere pasienter, og denne studiepopulasjonen hadde en høyere andel av ”off-label”-bruk, men lavere bruk av uregistrerte legemidler sammenliknet med Avdeling for nyfødte (tabell 11, s. 29). Det er studier som indikerer at ”off-label”-bruk er mer utbredt i behandlingen av syke nyfødte sammenliknet med eldre barnegrupper (5, 33, 58, 66), noe som ikke støttes av resultatene i denne studien. Det kan tenkes at den korte inklusjonsperioden (tabell 6, s. 17) ved Avdeling for barn og ungdom ikke har fanget opp den generelle legemiddelbruken ved avdelingen slik at ”off-label”-anden ikke er representativ. Prosjektperioden kan ha blitt påvirket av tilfeldige enkelttilfeller, i tillegg til sesongvariasjoner ved avdelingen. For eksempel var det en pasient som var innlagt pga mistanke om pneumoni, en diagnose som var vanlig ved denne avdelingen. Pasienten hadde i midlertidig andre kroniske diagnoser og innlagt perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) som hun fikk alle legemidler administrert gjennom. Dette førte til at majoriteten av hennes ordineringer ble vurdert som ”off-label” for kategorien *administrasjonsvei*. I tillegg var innleggelsesårsaken til over 1/3 av de inkluderte pasientene ulike typer infeksjoner og astma og astmalignende symptomer. Legemidler brukt i behandlingen av disse diagnosene, som Dexametason®, Ventoline® og Cefotaxim® var også de legemidlene som ble hyppigst brukt ”off-label” ved Avdeling for barn og ungdom (tabell 12, s. 29). Det er vanskelig å si om disse diagnosene er vanlig ved denne avdelingene, eller om funnene har blitt påvirket av sesongvariasjoner. For å få et bedre bilde av legemiddelbruken ved denne avdelingen, er det nødvendig med flere studier over lengre tid.

Den store spredningen i andel pasienter som ble behandlet med legemidler brukt ”off-label” og/eller uregistrerte legemidler i andre studier kan skyldes ulike metodikk, ulike definisjoner, samt ulike studievarighet (54, 59, 60, 63). Uavhengig av metodeforskjeller har de allikevel en del fellestrekk når det gjelder funn, nemlig en høyere andel av ”off-label”-bruk sammenliknet med andel av uregistrerte legemidler i samsvar med funnene i denne studien (tabell 11, s. 29). Unntaket var en studie utført ved en nederlandsk sykehusavdeling der andelen av uregistrert legemiddelbruk var høyere enn andelen av legemidler brukt ”off-label” (65). Disse funnene kan relateres til at Nederland har høy apotekproduksjon av legemidler sammenliknet med andre land i Europa (66), slik at det var hyppig bruk av magistrelle preparater.

Total andel ”off-label”-bruk i denne studien samsvarer med ”off-label”-bruken observert ved OUS, Ullevål (41%), i en nylig masteroppgave av Arna Teigen der tilsvarende metode ble benyttet (11). Det var imidlertid forventet en høyere andel av ”off-label”-bruk i denne studien, i forhold til studien ved OUS, Ullevål grunnet inklusjon av pasienter fra nyfødtavdelingen, som har vist høyere andel av ”off-label”-bruk ved andre studier (5, 33, 58, 66). I tillegg hadde barneavdelingene ved OUS, Ullevål en klinisk farmasøyt ansatt som kan ha bidratt til redusert ”off-label”-bruk over tid i forkant av studien. I studien ved Ahus hadde alle aldersgruppene, uavhengig av avdeling, en ”off-label”-andel på ca. 40 % eller mer, bortsett fra nyfødtgruppen fra Avdeling for barn og ungdom som hadde en lavere andel (tabell 11, s. 29). Det kan tenkes at resultater fra denne gruppen ikke gir et fullstendig bildet av legemiddelbruken blant nyfødte, da det kun ble inkludert fire pasienter med totalt ti ordinerings. Funnene i denne studien og studien utført ved OUS, Ullevål viste at det var ca. 40-50 % ”off-label”-bruk i behandlingen av barn (11). Det er derfor rimelig å anta at ”off-label”-bruk av legemidler er utbredt ved norske pediatrike sykehusavdelinger, slik som det har blitt rapportert for andre land (5, 51, 54, 60, 66, 68).

I tråd med studier utført av Conroy et al. (1999), 't Jong et al. (2001) og Dessi et al. (2010), var det høy forekomst av ”off-label”-kategorien *alder* i denne studien (ca. ¼ av alle ”off-label”-tilfeller) (10, 52, 66). Dexametason® og Kloramfenikol® var blant de legemidlene som ble hyppigst ordinert i denne studien, og samtlige ordinerings av disse legemidlene ble vurdert som ”off-label” for *alder*, da dere SPC ikke inneholdt informasjon angående bruk i barn. Noen studier har klassifisert legemidler med mangel på informasjon angående bruk til den pediatrike populasjonen som ”uregistrert”, og har som følge av dette lavere forekomst av denne ”off-label”-kategorien (32, 33, 59, 60). Selv om funnene i denne studien samsvarer

med andre studier, må det påpekes at ingen av legemidlene ordinert ved Avdeling for nyfødte hadde SPC som skilte mellom anbefalte doseringer til premature nyfødte og fullbårne nyfødte. *Alder* ble vurdert som "on-label" for begge pasientgruppene dersom SPC oppga doseringer til "nyfødte" i denne studien. Som beskrevet i avsnitt 1.2 (s. 4), har premature nyfødte umoden biologi/fysiologi, og kan derfor ha behov for en annen dosering av legemidler sammenliknet med fullbårne nyfødte. Over halvparten av de inkluderte pasientene ved Avdeling for nyfødte var premature og det kan tenkes at rammer og definisjoner satt for denne kategorien ikke gir de beste vurderingene for denne pasientgruppen.

Av alle registrerte "off-label"-tilfeller i denne studien, var ca. 1/3 av kategorien *administrasjonsvei*. Dette funnet er ikke i samsvar med studier utført i andre land, som har rapportert betydelig lavere forekomst (< 10 %) av denne kategorien (10, 32, 51, 62, 72). Studien utført ved OUS, Ullevål derimot, hadde tilsvarende andel av denne kategorien (32 %) (11). Det kan derfor tenkes at forskjellen skyldes ulik metodikk i de andre studiene. Majoriteten av ordineringsene som ble vurdert som "off-label" for *administrasjonsvei* i denne studien skyldes legemidler administrert via sonde eller (PEG). Over halvparten av pasientene inkludert ved Avdeling for nyfødte fikk legemidler administrert via sonde, men ingen av legemidlene hadde slik bruk beskrevet i SPC. Denne studien har ikke undersøkt om administrering av legemidler via sonde/PEG har betydning for legemidlets kliniske effekt. Det som derimot er observert, er at legemidler ofte må viderebehandles for å gjøre det praktisk mulig for administrering. Da slik viderebehandling er forbundet med en høyere LRP-risiko, som beskrevet i avsnitt 1.1.1 (s. 2), kan det være fordelaktig å bruke en metodikk som får frem disse tilfellene.

For "off-label"-kategoriene *indikasjon* og *dosering (og hyppighet)* er det stor spredning mellom funnene i andre studier, der forekomsten har variert mellom under 10 % til over 50 % (10, 33, 52, 63, 66, 68). Funnene i denne studien ligger i det lavere sjiktet med oppimot 1/5 for hver av kategoriene (tabell 13, s. 31), i samsvar med funnene fra OUS, Ullevål (11). Felles for studiene som har rapportert høyere andeler (> 50 %) av *indikasjon* og *dosering* er bruk av få "off-label"-kategorier slik at de som ble brukt har fått høyere utslag (51, 63, 68). For enkelte legemidler, spesielt antimikrobielle legemidler, var det vanskelig å avgjøre om *indikasjon* var "off-label" eller ikke, da SPC ofte ikke oppga spesifikke indikasjoner, se avsnitt 2.6 (s. 21). I tillegg ble det ikke skilt mellom behandling av en diagnostisert sykdom og empirisk behandling ved mistanke om en sykdom, selv om SPC ikke beskrev sistnevnte.

Det var hyppig bruk av antimikrobielle legemidler ved både ved Avdeling for barn og ungdom og Avdeling for nyfødte, og det kan tenkes at de vide rammene satt for denne kategorien har bidratt til en underestimering av *indikasjon* i denne studien. En forklaring for lav forekomst av *dosering og hyppighet* i denne studien kan være at behandlingsslengde ikke ble tatt hensyn til i vurderingen av ”off-label”-bruk. I tillegg ble hyppighet av doseringene kun vurdert for antimikrobielle legemidler.

Selv om bruk av uregistrerte legemidler i denne studien samsvarer med funnene fra OUS, Ullevål, ligger disse andelene i det øvre sjiktet av det som har blitt rapportert av studier utført i andre land (ca. 0 og 50 %) (32, 52, 53, 59, 66). De store variasjonene kan tenkes å skyldes ulikt antall markedsførte legemidler i ulike land som direkte påvirker bruken av uregistrerte legemidler. I tillegg vil ulik forskrivningspraksis fra land til land, men også fra forskriver til forskriver også kunne påvirke andelen av uregistrerte legemidler men også ”off-label”-bruk.

I denne studien hadde pasienter i den premature gruppen det desidert høyeste omfanget av uregistrerte legemidler med oppimot 50 % av alle ordineringer, som er høyere enn det andre studier utført ved nyfødtavdelinger har rapportert (12, 73). Den høye andelen kan blant annet relateres til en annen pågående studie ved samme avdeling under prosjektperioden for denne studien. Den andre studien hadde som hensikt å undersøke om forebyggende behandling med Infloran® reduserte forekomsten av nekrotiserende enterokolitt (NEK) hos premature nyfødte. Infloran® er imidlertid ikke klassifisert som legemiddel i det landet det er importert fra (Italia), og dermed ikke inkludert i et av studiene som har rapportert lavere andel av uregistrerte legemidler (12). Ulik klassifisering av et preparat gjør det vanskelig å sammenlikne tall fra ulike studier direkte. Det hadde vært mer naturlig å sammenlikne funnene i denne studien, med funn ved andre norske nyfødtavdelinger, som for eksempel OUS, Ullevål som rutinemessig har tatt i bruk Infloran® i behandlingen av nyfødte.

Majoriteten av de uregistrerte ordineringsene omfattet bruk av Koffeinbase 10 mg/ml mikstur fra Ullevål apotekproduksjon som også var det mest brukte legemidlet ved avdelingen. Koffein som forebyggende behandling av primærapne hos premature nyfødte er veldokumentert (74), og har flere registrerte preparater i europeiske land (75). Inntil nylig har det ikke vært noen godkjente legemidler med primærapne som indikasjonen på det norske markedet, slik at produktet fra Ullevål apotekproduksjon har blitt benyttet. Legemidler som produseres av apotekene, eller serviceproduksjonsordningen (NAF) har som hensikt å sikre

legemiddelbrukeren tilgang til legemidler eller legemiddelformer som ikke produseres av industrien. Slike produkter har ofte lite/ingen dokumentasjon angående stabilitet, effekt og sikkerhet slik at holdbarheten ofte er kortere enn industrifremstilte preparater. Med tanke på at industrifremstilte legemidler har bedre dokumentasjon enn apotekfremstilte legemidler kan det i teorien være tryggere å bruke importerte legemidler (skaffet med registreringsfritak) enn magistrelle produkter. Hvorfor Avdeling for nyfødte har valgt å bruke et magistrelt produkt fremfor et produkt som er registrert i et annet europeisk land er uvisst. Det kan tenkes at både pris og tilgjengelighet har vært påvirkende faktorer. Under prosjektperioden ble imidlertid legemidlet Peyona® fra Chiesi Pharmaceuticals registrert på det norske markedet. Dette er det samme koffeinpreparatet som er registrert i andre europeiske land, og er godkjent til behandlingen av primærapne hos premature nyfødte (75). Avdeling for nyfødte ved Ahus har planlagt å ta det nye legemidlet i bruk, men i påvente av utarbeidelse av klargjøring- og utblandingsrutiner ble det ikke tatt i bruk under datainnsamlingen. Andelen av uregistrerte legemidler hadde vært betydelig lavere dersom prosjektet hadde blitt gjennomført etter at det nye legemidlet ble tatt i bruk, da bruken av koffeinbase utgjorde nesten 1/3 av de uregistrerte ordineringsene.

Det var betydelig lavere bruk av uregistrerte legemidler ved Avdeling for barn og ungdom, sammenliknet med Avdeling for nyfødte (tabell 11, s. 29). Det legemidlet som ble hyppigst ordinert uten MT i Norge ved Avdeling for barn og ungdom var Racephineprine® 2,25 % inhalasjonsvæske. Bruk av dette preparatet skyldes at det ikke finnes andre tilsvarende preparater på det norske markedet. De uregistrerte legemidlene brukt ved Avdeling for nyfødte derimot, ble brukt fordi det ikke finnes egnede legemiddelformer for nyfødte registrert i Norge. Eksempler på dette er Multibionta® og Ka-vit® dråper (uregistrert) som begge har tilsvarende preparater i det norske markedet. Disse preparatene er imidlertid mindre konsentrerte slik at behandlingen krever et relativt høyere volum som kan være ugunstig i behandlingen av nyfødte.

Over 85 % av tilfellene vurdert som ”off-label” iht til SPC ved Avdeling for nyfødte var beskrevet i Metodebok i nyfødtmedisin. En svakhet med å bruke Metodebok i nyfødtmedisin som referanse er at den ikke inneholder alle legemidler/diagnoser registrert i studien slik at BNFC også måtte benyttes. Det var kun legemidler/diagnoser som ikke var beskrevet i metodeboka som ble videre vurdert mot BNFC. Det kan tenkes at vurderingene hadde blitt mer kvalitetsikret dersom ”off-label”-bruken ble vurdert mot begge oppslagsverkene og

gradert etter: i) forankret i begge oppslagsverkene, ii) forankret i kun et av oppslagsverkene, iii) ikke forankret i noen av oppslagsverkene. Bruk som er forankret i begge oppslagsverkene kan tenkes å være mer utbredt slik at erfaringen rundt bruken er mer dokumentert/forutsigbar enn bruk som kun er beskrevet i ett av oppslagsverkene.

Informasjonen i begge oppslagsverkene er basert på tilgjengelig litteratur, men også erfaringer gjort ved de ulike miljøene. Det kan tenkes at informasjonen ikke gir et fullstendig bilde av legemiddelbruken, som for eksempel langtidseffekter som ikke kan observeres under behandlingstiden. Dessuten er det studier som indikerer at ”off-label”-bruk av legemidler er forbundet med høyere LRP-risiko, som beskrevet i avsnitt 1.1.1 (s. 2). Selv om oppslagsverkene er nødvendig i klinisk praksis, er det også nødvendig med systematiske studier som kan kvalitetsikre legemiddelbehandlingen av barnepopulasjonen. Forfatterne av begge oppslagsverkene oppfordrer blant annet til å ta i bruk annen oppdatert litteratur i tillegg ved behandling av barn (70, 71). Informasjonen i oppslagsverkene kan derfor sees på som veiledning, men ikke nødvendigvis som fasit for legemiddelbehandlingen av barn.

Det er kjent at ”off-label”-bruk av legemidler ofte er nødvendig for at barn ikke skal gå glipp av innovative og evidensbasert behandling. Foreløpig er det få/ingen studier som har sagt noe om hvorvidt ”off-label”-bruken ved pediatriske sykehusavdelinger er av klinisk relevans, selv om mange studier viser at slik bruk er svært utbredt (5, 12, 13, 54, 59, 63, 65-67). Funnene i denne studien indikerer at majoriteten av ”off-label”-bruken ved Avdeling for nyfødte er dokumentert i anerkjente oppslagsverk, selv om legemiddelprodusentene har valgt å ikke inkludere/oppdatera denne informasjonen i legemidlets SPC. Videre var det over 10 % av ”off-label”-bruken som ikke var beskrevet i oppslagsverkene. Dette indikerer at en viss grad av ”off-label”-bruk på de minste barna mangler faglig forankring.

## 5 Konklusjon

Bruken av ”off-label”- og uregistrerte legemidler er svært utbredt ved Avdeling for nyfødte og Avdeling for barn og ungdom ved Ahus. Nærmest alle de inkluderte pasientene ble behandlet med minst et ”off-label” og/eller et uregistrert legemiddel i studieperioden. Dette viser at det er mangel på godkjente preparater og egnende legemiddelformer til denne pasientpopulasjonen.

Avdeling for nyfødte hadde den høyeste andelen av uregistrert legemiddelbruk (ca 50 %) mens Avdeling for barn og ungdom hadde den høyeste andelen av ”off-label”-bruk (ca. 50 %). Denne forskjellen reflekterer at det i større grad er behov for spesialproduserte preparater for de minste barna.

Ved over 85 % av tilfellene vurdert som ”off-label” ved Avdeling for nyfødte, var bruken i samsvar med informasjonen oppgitt i Metodebok i nyfødtmedisin eller BNFc. Dette indikerer at SPC ikke inneholder adekvat informasjon angående legemiddelbehandling av syke nyfødte, slik at bruk av andre oppslagsverk er nødvendig i klinisk praksis. Selv om majoriteten av ”off-label”-tilfellene ved Avdeling for nyfødte var forankret i annet oppslagsverk, var det mangel på slik dokumentasjon for over 10 % av tilfellene. Det er derfor viktig at bruk som ikke er faglig forankret i de vanligste oppslagsverkene blir bedre dokumentert i fremtiden for å sikre trygg legemiddelbehandling av barn.

# Litteraturliste

1. Christensen, H., 2014, *Forelesning i FRM5740: PK-PD* <http://www.fronter.uio.no2014>. Tilgjengelig fra: [https://fronter.com/uio/links/files.phtml/1937025252\\$527310563\\$/Informasjon/Forelesninger/PK-PD+FRM5740+2014.pdf](https://fronter.com/uio/links/files.phtml/1937025252$527310563$/Informasjon/Forelesninger/PK-PD+FRM5740+2014.pdf).
2. Skinner, A., 2014, Neonatal pharmacology. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2014;15(3):96-102.
3. Alcorn, J., McNamara, P.J., 2003, Pharmacokinetics in the newborn. *Advanced drug delivery reviews*. 2003;55(5):667-86.
4. Statens legemiddelverk, *Preparatomtale (SPC)* <http://www.legemiddelverket.no> [lest: 2015 22. april ]. Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/Bruk\\_og\\_raad/Sider/Preparatomtale-\(SPC\).aspx](http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/Sider/Preparatomtale-(SPC).aspx).
5. Kimland, E., Odland, V., 2012, Off-label drug use in pediatric patients. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2012;91(5):796-801.
6. Cuzzolin, L., Atzei, A., et al., 2006, Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: A review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2006;5(5):703-18.
7. Shirkey, H., 1968, Editorial comment: Therapeutic orphans. *The Journal of Pediatrics*. 1968;72(1):119-20.
8. Ragupathy, R., Tordoff, J., et al., 1998, Access to children's medicines in the United Kingdom, Australia and New Zealand in 1998, 2002 and 2007. *Pharmacy world & science : PWS*. 2010;32(3):386-93.
9. van Riet-Nales, D. A., de Jager, K. E., et al., 2011, The availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in The Netherlands. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72(3):465-73.
10. Conroy, S., McIntyre, J., et al., 1999, Unlicensed and off label drug use in neonates. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 1999;80(2):F142-4; discussion F4-5.
11. Teigen, A., 2014, Bruk av legemidler utenfor godkjenning til barn og ungdom på sykehus. Oslo: Universitetet i Oslo; 2014.
12. Laforgia, N., Nuccio, M. M., et al., 2014, Off-label and unlicensed drug use among neonatal intensive care units in Southern Italy. *Pediatrics International*. 2014;56(1):57-9.
13. Lindell-Osuagwu, L., Hakkarainen, M., et al., 2014, Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2014;39(2):144-53.
14. Oguz, S. S., Kanmaz, H. G., et al., 2012, Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study. *International journal of clinical pharmacy*. 2012;34(1):136-41.
15. US Department of Health and Human Services, Guidance for Industry and Review Staff: Pediatric Information Incorporated Into Human Prescription Drug and Biological Products Labeling. 2013.
16. European Medicines Agency. Reflection paper - Formulations of choice for the paediatric population [oppdatert: 28. juli 2006; lest: 2015 11. mai]. Tilgjengelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf).
17. Star, K., Edwards, I. R., 2014, Pharmacovigilance for children's sake. *Drug Safety*. 2014;37(2):91-8.



18. Allegaert, K., Van Den Anker, J. N., 2014, Clinical pharmacology in neonates: Small size, huge variability. *Neonatology*. 2014;105(4):344-9.
19. Pozas, M., Rodriguez, M., et al., 2014, Considerations about paediatric dosing: From birth to adulthood, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *International journal of pharmaceutics*. 2014;469(2):238-9.
20. Johnson, T., 2008, The problems in scaling adult drug doses to children. *Archives of disease in childhood*. 2008;93(3):207-11.
21. Mahmood, I., 2006, Prediction of drug clearance in children from adults: a comparison of several allometric methods. *British journal of clinical pharmacology*. 2006;61(5):545-57.
22. Ivanovska, V., Rademaker, C. M. A., et al., 2014, Pediatric drug formulations: A review of challenges and progress. *Pediatrics*. 2014;134(2):361-72.
23. Richey, R. H., Craig, J. V., et al., 2012, The manipulation of drugs to obtain the required dose: Systematic review. *Journal of Advanced Nursing*. 2012;68(9):2103-12.
24. Kayitare, E., Vervaet, C., et al., 2009, Development of fixed dose combination tablets containing zidovudine and lamivudine for paediatric applications. *International journal of pharmaceutics*. 2009;370(1-2):41-6.
25. Quinzler, R., Gasse, C., et al., 2006, The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *European journal of clinical pharmacology*. 2006;62(12):1065-73.
26. Skwierczynski, C., Conroy, S., 2008, How long does it take to administer oral medicines to children? *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*. 2008;8(4):145-9.
27. Bellis, J., Krikham, J., et al., 2013, Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children - A nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Medicine*. 2013.
28. Choonara, I., Conroy, S., 2002, Unlicensed and off-label drug use in children: Implications for safety. *Drug Safety*. 2002;25(1):1-5.
29. Fabiano, V., Mameli, C., et al., 2012, Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers - Pediatric pharmacovigilance between present and future. *Informa UK*. 2012.
30. Tuner, S., Numm, A., et al., 1999, Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* (Oslo, Norway : 1992). 1999.
31. Conroy, S., 2011, Association between licence status and medication errors. *Archives of disease in childhood*. 2011;96(3):305-6.
32. Dell'Aera, M., Gasbarro, A. R., et al., 2007, Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharmacy world & science : PWS*. 2007;29(4):361-7.
33. Lindell-Osuagwu, L., Korhonen, M. J., et al., 2009, Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2009;34(3):277-87.
34. Allegaert, K., Langhendries, J. P., et al., 2013, Educational paper: Do we need neonatal clinical pharmacologists? *European Journal of Pediatrics*. 2013;172(4):429-35.
35. De Wildt, S. N., Tibboel, D., et al., 2014, Drug metabolism for the paediatrician. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*. 2014;99(12):1137-42.
36. Statens Legemiddelverk, Godkjenningsfritak - humane legemidler  
<http://www.legemiddelverket.no2015> [oppdatert 10. februar 2015; lest 2015 17. april].  
 Tilgjengelig fra:  
[http://legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/Godkjenningsfritak/Sider/default.aspx](http://legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Godkjenningsfritak/Sider/default.aspx).
37. Ruths, S., Viktil, K. K., et al., 2007, Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2007(23).

38. Dotta, A., Braguglia, A., et al., 2011, Pharmacological research in neonatology. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2011;24 Suppl 1:44-6.
39. Anderson, B. J., Holford, N. H. G., 2013, Understanding dosing: Children are small adults, neonates are immature children. *Archives of disease in childhood.* 2013;98(9):737-44.
40. Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., et al., 2003, Developmental pharmacology - Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine.* 2003;349(12):1157-67.
41. Milla, P.J., 1996, Intestinal motility during ontogeny and intestinal pseudo-obstruction in children. *Pediatric Clinics of North America.* 1996;43(2):511-32.
42. Funk, R. S., Brown, J. T., et al., 2012, Pediatric pharmacokinetics: human development and drug disposition. *Pediatric Clin North America.* 2012;59(5):1001-16.
43. Seyberth, H. W., Kauffman, R.E., 2011, Basics and dynamics of neonatal and pediatric pharmacology. *Handbook of experimental pharmacology.* 2011;205:3-49.
44. Allegaerf, K., Rayyan, M., 2008, Developmental pharmacokinetics in neonates. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2008;1(3):415-28.
45. Anderson, G. D., Lynn, A. M., 2009, Optimizing Pediatric Dosing: A Developmental Pharmacologic Approach. *Pharmacotherapy.* 2009;29(6).
46. Johnson, T. N., Tucker, G. T., et al., 2005, Changes in liver volume from birth to adulthood: A meta-analysis. *Liver Transplantation.* 2005;11(12):1481-93.
47. Murry, D. J., Crom, W. R., et al., 1995, Liver volume as a determinant of drug clearance in children and adolescents. *Drug Metabolism and Disposition.* 1995;23(10):1110-6.
48. Hayton, W. L., 2000, Maturation and growth of renal function: dosing renally cleared drugs in children. *American Association of Pharmaceutical Scientists.* 2000;2(1):E3.
49. Skinner, A. V., 2014, Neonatal pharmacology. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 2014;15(3):96-102.
50. Benedetti, M., Baltes, E. L., 2003, Drug metabolism and disposition in children. *Fundamental and Clinical Pharmacology.* 2003;17(3):281-99.
51. Bajcetic, M., Jelisavcic, M., et al., 2005, Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *European journal of clinical pharmacology.* 2005;61(10):775-9.
52. Dessì, A., Salemi, C., et al., 2010, Drug treatments in a neonatal setting: Focus on the off-label use in the first month of life. *Pharmacy World and Science.* 2010;32(2):120-4.
53. Nguyen, K. A., Claris, O., et al., 2011, Unlicensed and off-label drug use in a neonatal unit in France. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics.* 2011;100(4):615-7.
54. Palčevski, G., Skočibušić, N., et al., 2012, Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children in Croatia: A cross-sectional survey. *European journal of clinical pharmacology.* 2012;68(7):1073-7.
55. van den Berg, H., Tak, N., 2011, Licensing and labelling of drugs in a paediatric oncology ward. *British journal of clinical pharmacology.* 2011;72(3):474-81.
56. Conroy, S., McIntyre, J., 2005, The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2005;10(2):115-22.
57. European Medicines Agency, Pediatric Regulation 2007. Tilgjengelig fra: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf).
58. Magalhães, J., Teixeira Rodrigues, A., et al., 2015, Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: A systematic review. *European journal of clinical pharmacology.* 2015;71(1):1-13.

59. Pandolfini, C., Impicciatore, P., et al., 2002, Off-label use of drugs in Italy: A prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2002;91(3):339-47.
60. Di Paolo, E. R., Stoetter, H., et al., 2006, Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss medical weekly*. 2006;136(13-14):218-22.
61. Turner, S., Longworth, A., et al., 1998, Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: Prospective study. *British Medical Journal*. 1998;316(7128):343-5.
62. Conroy, S., Raffaelli, M. P., et al., 2000, Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *British Medical Journal*. 2000;320(7227):79-82.
63. Morales-Carpi, C., Estan, L., et al., 2010, Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2010;66(3):315-20.
64. Neubert, A., Lukas, K., et al, 2010, Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: A prospective, cohort-based analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2010;66(1):87-95.
65. T Jong, G. W., Van Der Linden, P., et al., 2001, Use of unlicensed and off label drug prescriptions in a pediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001;69(2).
66. t Jong, G. W., van der Linden, P. D., et al., 2002, Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *European journal of clinical pharmacology*. 2002;58(4):293-7.
67. Lass, J., Käär, R., et al., 2011, Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *European journal of clinical pharmacology*. 2011;67(12):1263-71.
68. López Martínez, R., Cabañas Poy, M. J., et al., 2005, Drug use in a neonatal ICU: A prospective study. *Farmacia Hospitalaria*. 2005;29(1):26-9.
69. Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn, Nasjonale blandedkort for parenterale legemidler til barn [lest: 2015 10. august]. Tilgjengelig fra: <https://http://www.legemidlertilbarn.no/helsepersonell/blandedkort/Sider/default.aspx>.
70. Klingenberg, C., Metodebok i nyfødttmedisin, 4. utgave <http://www.unn.no/2012> [oppdatert 25.09.12; lest: 2015 11. mai]. Tilgjengelig fra: [http://www.unn.no/getfile.php/UNN/INTER/Enhets/BUK\\_web/Dokumenter/NyfodtIntensiv\\_dok/Metodebok\\_nyf%C3%B8dt/UNN2012.pdf](http://www.unn.no/getfile.php/UNN/INTER/Enhets/BUK_web/Dokumenter/NyfodtIntensiv_dok/Metodebok_nyf%C3%B8dt/UNN2012.pdf).
71. Paediatric Formulary Committee, British National Formulary for Children 2015 [oppdatert: April 2015; lest: 2015 11. mai]. Tilgjengelig fra: <https://http://www.medicinescomplete.com/mc/bnfc/current/index.htm>.
72. Turner, S., Nunn, A. J., et al., 1999, Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: A prospective study. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 1999;88(9):965-8.
73. Kieran, E. A., O'Callaghan, N., et al., 2014, Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: A prospective cohort study. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2014;103(4):e139-e42.
74. Kreutzer, K., Bassler, D., 2014, Caffeine for apnea of prematurity: A neonatal success story. *Neonatology*. 2014;105(4):332-6.
75. European Medicines Agency, Product information. Tilgjengelig fra: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001014/human\\_med\\_000940.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001014/human_med_000940.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

# Vedlegg

- Vedlegg 1: Kartleggingsskjema for ”off-label”-vurdering
- Vedlegg 2: Pasientinformasjon til foreldre/foresatte
- Vedlegg 3: Pasientinformasjon til pasienter over 16 år
- Vedlegg 4: Pasientinformasjon til pasienter mellom 12-15 år
- Vedlegg 5: Ordineringer ved Avdeling for nyfødte
- Vedlegg 6: Ordineringer ved Avdeling for barn og ungdom

Kilder til informasjon: journal, legemiddelkurve, og ved behov observasjon av og samtaler med helsepersonell på avdelingen.

Innhentet samtykke: ☐ ☐

Avdeling: \_\_\_\_\_, Ahus

Løpnummer: \_\_\_\_\_

Innlagt dato: \_\_\_\_\_ DATO: \_\_\_\_\_

[illegible][illegible]

| Dato: | Legemidler<br>(F= fast ordning, E= evt. Lm): | Indikasjon: | Doseringsform<br>(tablett, mikstur,<br>injeksjon): | Dose og hyppighet: | Adm. Vei: |
|-------|--|-------------|--|--------------------|-----------|
|       |  |             |  |                    |           |
|       |  |             |  |                    |           |
|       |  |             |  |                    |           |
|       |  |             |  |                    |           |
|       |  |             |  |                    |           |
|       |  |             |  |                    |           |
|       |  |             |  |                    |           |
|       |  |             |  |                    |           |

|  |
|--|
| <b>Administrasjonsmåte/reformulering (Hva gjøres med legemidlet: knusing, deling, fortynning, deldose osv.):</b> |
| Se eget skjema:○   |

Følgende legemidler/produkter skal ikke registreres:

- Standard intravenøse væsker
- Heparin for å hindre tetting av intravenøse innganger (f.eks. SVK)
- Blodprodukter
- Total parenteral ernæring (TPN) og enteral ernæring
- Oksygenterapi
- Kremer/salver osv.

## **Vedlegg 2: Pasientinformasjon til foreldre/foresatte**

*Pasientinformasjon foreldre*

### **Forespørsel om deltakelse i masterprosjektet: ”Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus”**

#### **Bakgrunn og hensikt**

Dette er et spørsmål til deg om barnet ditt kan delta i et forskningsprosjekt for å innhente informasjon om bruk av legemidler til barn og ungdom. Utvikling av de fleste legemidler baserer seg på erfaringer gjort hos voksne pasienter. For å kunne gi nødvendig behandling til barn og ungdom er det nyttig å følge opp spesielt hvordan disse legemidlene brukes til de mellom 0 og 18 år. Det er også ofte behov for å lage eller å gi legemidler på en mer tilpasset måte når de gis til de yngste barna. Denne avdelingen har kunnskap og erfaring med slik tilpasning av legemiddelbruk til barn. Vi ønsker å innhente systematisk informasjon om slik bruk av legemidler til barn og ungdom. Denne nye kunnskapen kan gi grunnlag for å utvikle god praksis for bruk av legemidler til denne pasientgruppen. Resultatene fra prosjektet vil inngå i en masteroppgave i farmasi ved Universitetet i Oslo, og i en eventuell publikasjon i et vitenskapelig tidsskrift.

#### **Hva innebærer studien?**

I denne studien skal bruk av legemidler til barn og ungdom ved sykehusavdelingen kartlegges i perioden september-desember 2014. Behandlingen som barnet ditt får er den samme som ville blitt gitt om barnet ikke var med i studien. Dette er ikke en studie hvor nye legemidler eller metoder vil bli prøvd ut. Studien innebærer at vi gjennomgår sykehusets dokumentasjon med fokus på informasjonen som omhandler legemidler gitt til pasienter. Ved behov innhentes tilleggsinformasjon fra helsepersonell på avdelingen hvor barnet behandles. Alle data som innhentes om barnet blir avidentifisert, det vil si at alle opplysninger om barnet vil bli behandlet uten at det kan knyttes opp mot navn og fødselsnummer. Disse avidentifiserte dataene vil bli lagret på et sikkert sted på Akershus universitetssykehus sin forskningsserver. Barnet vil ikke kunne identifiseres i masteroppgaven, eller i en eventuell publikasjon. Opplysninger som registreres vedrørende ditt barn er:

- Alder
- Vekt
- Barnets sykdom (diagnose)
- Avdeling
- Legemidler som barnet får:
  - Hva legemidlet brukes mot (indikasjon)?
  - Er legemidlet en tablett, injeksjon, mikstur e.l. (doseringsform)?

### *Pasientinformasjon foreldre*

- Hvor stor legemiddeldose får barnet og hvor mange ganger blir legemidlet gitt i løpet av et døgn (dose og hyppighet)?
- Hvordan gis legemidlet (administrasjonsmåte- og vei)?

#### **Fordeler med prosjektet og hva som kreves av deg?**

Ved å kartlegge bruk av legemidler til barn og ungdom gir denne studien grunnlag for videre arbeid med å øke sikkerheten rundt bruk av legemidler til pasienter mellom 0 og 18 år. Deltakelse i dette forskningsprosjektet innebærer ikke mer arbeid for deg enn å lese denne pasientinformasjonen, og eventuelt skrive på samtykkeerklæringen på siste side.

#### **Hva skjer med informasjonen om barnet ditt?**

Informasjonen som registreres om barnet ditt skal kun brukes slik som beskrevet i dette skrevet. En kode knytter barnet til de innhentede opplysningene gjennom en navneliste. Det er kun farmasistudenten knyttet til prosjektet, samt hennes to veiledere, som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til barnet. Informasjonen som registreres om barnet ditt i studien lagres på forskningsserveren til Akershus universitetssykehus. Hvis du sier ja til at barnet deltar i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert frem til barnet fyller 16 år. Når barnet er 16 år bestemmer det selv hvilke pårørende som skal ha innsyn. Du har rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. De innsamlede opplysningene blir senest slettet innen desember 2018, men dersom du trekker barnet fra studien, kan du kreve at innsamlede opplysninger slettes før den tid.

#### **Frivillig deltakelse**

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du ikke ønsker at barnet deltar i studien, trenger du ikke å oppgi noen grunn, og det får ingen konsekvenser for deg eller barnet. Dersom du ønsker at barnet deltar, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det medfører ulemper for deg eller barnets øvrige behandling på sykehuset. Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) i Helse Sør-Øst har ingen innvendinger mot gjennomføring av studien. Dersom du senere ønsker å trekke ditt samtykke eller har spørsmål til studien, kan du kontakte Bich Thuy Truong, farmasistudent ved Universitetet i Oslo på telefon 98 42 68 29, eller på følgende mailadresse: [bttruong@student.farmasi.uio.no](mailto:bttruong@student.farmasi.uio.no).



**Samtykke for deltakelse i studien ”Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus”.**

Foresattes navn: \_\_\_\_\_

Barnets navn: \_\_\_\_\_

Jeg er villig til at mitt barn deltar i studien:

-----

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

**Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien**

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----

(Signert, rolle i studien, dato)

## **Vedlegg 3:**

### **Pasientinformasjon til pasienter over 16 år**

*Pasientinformasjon pasienter over 16 år*

### **Forespørsel om deltakelse i mastersprosjektet:**

#### **”Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus”**

##### **Bakgrunn og hensikt**

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et forskningsprosjekt for å innhente informasjon om bruk av legemidler til barn og ungdom. Utvikling av de fleste legemidler baserer seg på erfaringer gjort hos voksne pasienter. For å kunne gi nødvendig behandling til barn og ungdom er det nyttig å følge opp spesielt hvordan disse legemidlene brukes til de mellom 0 og 18 år. Det er også ofte behov for å lage eller å gi legemidler på en mer tilpasset måte når det gis til de yngste barna. Barneavdelingen har kunnskap og erfaring med slik tilpasning av legemiddelbruk til barn. Vi ønsker å innhente systematisk informasjon om slik bruk av legemidler til barn og ungdom. Denne nye kunnskapen kan gi grunnlag for å utvikle god praksis for bruk av legemidler til denne pasientgruppen. Resultatene fra forskningsprosjektet vil inngå i en masteroppgave i farmasi ved Universitetet i Oslo, og i en eventuell publikasjon i et vitenskapelig tidsskrift.

##### **Hva innebærer studien?**

I denne studien skal bruk av legemidler til barn og ungdom ved sykehusavdelingen kartlegges i tidsperioden september til desemberPasientinformasjon, over 16 år, BS04.docx 2014.

Behandlingen er den samme som ville blitt gitt om du ikke var med i studien. Dette er ikke en studie hvor nye legemidler eller metoder vil bli prøvd ut. Vi skal se gjennom sykehusets dokumentasjon som inneholder informasjon om legemidler til pasienter. Ved behov kan det innhentes informasjon om legemidlene du får ved å snakke med helsepersonell på avdelingen hvor du behandles. Alle data som samles om deg blir avidentifisert, det vil si at alle opplysninger om deg vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer. Disse avidentifiserte dataene vil bli lagret på et sikkert sted på Akershus universitetssykehus sin forskningsserver. Du vil ikke kunne gjenkjennes i masteroppgaven, eller i en eventuell artikkel. Opplysninger som registreres om deg er:

- Alder
- Vekt
- Hvilken sykdom du har (diagnose)
- Avdeling
- Medisiner du tar:
  - Hvorfor medisinen brukes (indikasjon)
  - Om medisinen du får er en tablett eller mikstur osv. (doseringsform)

### *Pasientinformasjon pasienter over 16 år*

- Hvor mye du får av medisinen og hvor mange ganger du får medisinen i løpet av en dag (dose og hyppighet)
- Hvordan du tar medisinen (administrasjonsmåte- og vei)

#### **Fordeler med prosjektet og hva som kreves av deg?**

Ved å kartlegge bruk av legemidler til barn og ungdom gir denne studien grunnlag for videre arbeid med å øke sikkerheten rundt bruk av legemidler til pasienter mellom 0 og 18 år. Du vil ikke måtte bruke ekstra tid på dette forskningsprosjektet utenom å lese denne pasientinformasjonen, og eventuelt skrive under på samtykkeerklæringen på siste side.

#### **Hva skjer med informasjonen om deg?**

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i dette skrivet. En kode knytter deg til opplysningene gjennom en navneliste. Det er kun farmasistudenten knyttet til prosjektet, samt hennes to veiledere, som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Informasjonen som registreres om deg i studien vil lagres på forskningsserveren til Akershus universitetssykehus. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. De innsamlede opplysningene blir senest slettet innen desember 2018, men dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve at innsamlede opplysninger slettes før den tid.

#### **Frivillig deltakelse**

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du ikke ønsker å delta, trenger du ikke å oppgi noen grunn, og det får ingen konsekvenser for den videre behandlingen du får ved sykehuset. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling på sykehuset. Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) i Helse Sør-Øst har ingen innvendinger mot gjennomføring av studien. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte Bich Thuy Truong, farmasistudent ved Universitetet i Oslo på telefon 98 42 68 20, eller på følgende mailadresse: [bttruong@student.farmasi.uio.no](mailto:bttruong@student.farmasi.uio.no)

## **Samtykke for deltakelse i studien ”Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus”**

Jeg er villig til å delta i studien:

-----

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

## **Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien**

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----

(Signert, rolle i studien, dato)

## **Vedlegg 4: Pasientinformasjon til pasienter 12-15 år**

*Pasientinformasjon pasienter 12-15 år*

### **Forespørsel om deltakelse i masterprosjektet: ”Bruk av legemidler til barn og ungdom på sykehus”**

#### **Bakgrunn og hensikt**

Dette er et spørsmål til deg om å være med i et forskningsprosjekt hvor det skal samles inn opplysninger om medisiner som barn og ungdom mellom 0 og 18 år bruker. For at du skal få medisin må sykepleiere eller foreldre noen ganger tilpasse medisinen din slik at det er lettere for deg å ta den. Av og til må medisinen brukes på en litt annen måte enn det som er vanlig, for at du skal få den behandlingen du trenger. Vi ønsker å samle opplysninger om slik bruk av medisiner. Disse opplysningene hjelper oss slik at vi kan gjøre det ennå mer sikkert når du og andre barn og ungdommer skal få medisiner i fremtiden. Resultatene fra prosjektet vil være med i en masteroppgave i farmasi ved Universitetet i Oslo, og kanskje resultatene vil være med i en artikkel i et fagtidsskrift.

#### **Hva går studien ut på?**

I denne studien skal vi prøve å få en oversikt over bruken av medisiner til barn og ungdom. Behandlingen er den samme som ville blitt gitt om du ikke var med i studien. Dette er ikke en studie hvor nye medisiner eller metoder vil bli testet ut. Vi skal kun samle inn informasjon om medisinene du bruker ved å lese i journalen din (der hvor leger og sykepleiere skriver om sykehistorien din) og ved å se i legemiddelkurven hvor det står skrevet hvilke medisiner du bruker. Av og til kan det hende at vi må snakke med sykepleiere og leger som behandler deg for å få tak i de opplysninger vi trenger til studien. Alle opplysninger som samles om deg blir aidentifisert, det vil si at alle opplysninger om deg vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer. Disse opplysningene vil bli lagret på et sikkert sted på Akershus universitetssykehus sin forskningsserver. Du vil ikke kunne gjenkjennes i masteroppgaven, eller i en eventuell artikkel. Opplysninger som skrives ned om deg, er:

- Alder
- Vekt
- Hvilken sykdom du har (diagnose)
- Avdeling
- Medisiner du tar:
  - Hvorfor medisinen brukes (indikasjon)
  - Om medisinene du får er en tablett eller mikstur osv. (doseringsform)

### *Pasientinformasjon pasienter 12-15 år*

- Hvor mye du får av medisinen og hvor mange ganger du får medisinen i løpet av en dag (dose og hyppighet)
- Hvordan du tar medisinen (administrasjonsmåte- og vei)

#### **Fordeler med prosjektet og hva som kreves av deg?**

Ved å få en oversikt over bruken av medisiner til pasienter mellom 0 og 18 år, så kan denne informasjonen gi et grunnlag for videre arbeid med å øke sikkerheten rundt bruk av medisiner til barn og ungdom. Du vil ikke måtte bruke ekstra tid på dette forskningsprosjektet utenom å lese denne pasientinformasjonen.

#### **Hva skjer med informasjonen om deg?**

Informasjonen som skrives ned om deg skal kun brukes slik som det står i denne pasientinformasjonen. En kode knytter deg til opplysningene som samles inn gjennom en navneliste. Det vil ikke være mulig å gjenkjenne deg i resultatene av studien når disse offentliggjøres. Informasjonen som skrives ned om deg i studien vil lagres på et sikkert sted, på forskningsserveren til Akershus universitetssykehus. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å se hvilke opplysninger som er skrevet ned om deg. Du har også rett til å rette på eventuelle feil i de opplysningene vi har om deg. Hvis du ombestemmer deg, og ikke vil være med i studien likevel, kan du når som helst be om å få fjernet opplysningene vi har om deg. Opplysningene blir senest slettet innen desember i 2018.

#### **Frivillig deltakelse**

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du eller foreldrene dine ikke ønsker at du skal delta, trenger dere ikke å oppgi noen grunn, og det får ingen konsekvenser for den videre behandlingen du får på sykehuset. Dersom dere ønsker at du skal delta, skriver foreldrene dine navnet sitt på egen samtykkeerklæring. Dere kan senere trekke tilbake samtykke uten at det påvirker din behandling på sykehuset. Har dere spørsmål til studien, eller ønsker å trekke tilbake samtykket, ta kontakt med Bich Thuy Truong, farmasistudent ved Universitetet i Oslo på telefon 98 42 68 20, eller på mailadressen: [bttruong@student.farmasi.uio.no](mailto:bttruong@student.farmasi.uio.no)

## **Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien**

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----  
(Signert, rolle i studien, dato)

## Vedlegg 5: Ordineringer ved Avdeling for nyfødte

| Ordinering |          |       |         |                              |                      |  |                            |                |             |
|------------|----------|-------|---------|------------------------------|----------------------|--|----------------------------|----------------|-------------|
| løpe nr    | Alder    | GA    | Vekt    | Legemiddel ordinert          | Produsent            | Indikasjon   | Doseringsform              | Administrasjon | Admin - vei |
| 8          | 2 mnd    | 23,6  | 3040 g. | Cefotaxim 0,5 mg/ml          | Villerton            | mistanke meningitt   | pulver til injeksjonsvæske | som angitt     | iv          |
| 8          | 2 mnd    | 23,6  | 2578 g. | Infloran 250 mg              | Farmaco SODR         | Profylakse mot AB-indusert enterokolitt                        | kapsel                     | som angitt     | sonde       |
| 8          | 2 mnd    | 23,6  | 2578 g. | Ka-Vit 20 mg/ml              | InfectoPharm         | Profylakse mot K-vit. Mangel ved AB-behandling                 | dråper                     | som angitt     | sonde       |
| 8          | 2 mnd    | 23, 6 | 2578 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | apne   | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 8          | 4 mnd    | 23,6  | 3040 g. | Paracet 60 mg                | Weifa                | Feber  | supp                       | x2, x3, x3, x1 | rektalt     |
| 8          | 3 mnd    | 23, 6 | 2578 g. | Pulmicort 0,125 mg/ml        | AstraZenica          | Fortetninger   | inh. Væske til nebulisator | som angitt     | inh.        |
| 8          | 2 mnd    | 23,6  | 2578 g. | Pulmicort 0,25 mg/ml         | AstraZenica          | Fortetninger   | inh. Væske til nebulisator | som angitt     | inh.        |
| 8          | 0        | 23,6  | 3460 g. | Vitamin E 100 mg/ml          | Alliance Pharm.      | ernæring   | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 8          | 2,5 mnd  | 23,6  | 2955 g. | Fucithalmic 10 mg/ml         | Amdipharm            | Baktus fra høyre øye - resistens mot kloramfenikol             | øyedråper                  | som angitt     | topikal t   |
| 8          | 4 mnd    | 23,6  | 3040 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | mistanke sepsis  | injeksjonsvæske            | som angitt     | iv          |
| 8          | 2 mnd    | 23,6  | 2578 g. | Kloramfenikol 5 mg/ml minims | Chauvin              | Konjunktivitt  | øyedråper                  | som angitt     | topikal t   |
| 8          | 3 mnd    | 23,6  | 2578 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | "vekstfaktor"  | kons. Til inf. Væske       | som angitt     | sonde       |
| 8          | 3 mnd    | 23,6  | 2578 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | "vekstfaktor"  | kons. Til inf. Væske       | som angitt     | sonde       |
| 8          | 2 mnd    | 23,6  | 2578 g. | Neo-Fer 9 mg/ml              | Takeda Nycomed       | Profylakse mot jernmangel                                      | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 8          | 2 mnd    | 23,6  | 2578 g. | Neo-Fer 9 mg/ml              | Takeda Nycomed       | Profylakse mot jernmangel                                      | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 8          | 2 mnd    | 23,6  | 2578 g. | Neo-Fer 9 mg/ml              | Takeda Nycomed       | Profylakse mot jernmangel                                      | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 8          | 4 mnd    | 23,6  | 3040 g. | Paracet 24 mg/ml             | Weifa                | Feber  | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 8          | 4 mnd    | 23,6  | 3040 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Mistanke sepsis  | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt     | iv          |
| 8          | 4 mnd    | 23, 6 | 3040 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Mistanke meningitt   | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt     | iv          |
| 11         | 0        | 26+1  | 930 g.  | Atropin 1 mg/ml              | Takeda Nycomed       | Før intubering   | injeksjonsvæske            | engangsdose    | iv          |
| 11         | 0        | 26+1  | 820 g.  | Diflucan 2 mg/ml             | Pfizer               | Profylaksebehandling frem til vekt 1000 g.                     | infusjonsvæske             | som angitt     | sonde       |
| 11         | 0        | 26+1  | 930 g.  | Fentanyl 50 mikrogram/ml     | Actavis              | Før intubering   | injeksjonsvæske            | engangsdose    | iv          |
| 11         | 10 dager | 26+1  | 820 g.  | Addex-THAM 3,3 mmol/ml       | Fresenius Kabi       | Metabolsk acidose  | infusjonskonsentrat        | engangsdose    | iv          |
| 11         | 0        | 26+1  | 820 g.  | Folat 0,2 mg/ml              | NAF                  | ernæring?  | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 11         | 0        | 26+1  | 820 g.  | Folat 0,2 mg/ml              | NAF                  | ernæring?  | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 11         | 0        | 26+1  | 930 g.  | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Profylaksebehandling (venefloner + har forsøkt arteriekran x2) | injeksjonsvæske            | som angitt     | iv          |
| 11         | 0        | 26+1  | 820 g.  | Infloran 250 mg              | Farmaco SODR         | Profylakse mot AB-indusert enterokolitt                        | kapsel                     | som angitt     | sonde       |
| 11         | 0        | 26+1  | 820 g.  | Infloran 250 mg              | Farmaco SODR         | Profylakse mot AB-indusert enterokolitt                        | kapsel                     | som angitt     | sonde       |
| 11         | 0        | 26+1  | 820 g.  | Ka-Vit 20 mg/ml              | InfectoPharm         | Profylakse mot K-vit. Mangel ved AB-behandling                 | dråper                     | som angitt     | sonde       |
| 11         | 0        | 26+1  | 930 g.  | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Primær apne  | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 11         | 0        | 26+1  | 930 g.  | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Apne   | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 11         | 0        | 26+1  | 930 g.  | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Apne   | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 11         | 0        | 26+1  | 930 g.  | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Apne   | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 11         | 0        | 26+1  | 930 g.  | Morfin 1 mg/ml               | NAF                  | Smerte ifm intubering  | injeksjonsvæske            |                | iv          |
| 11         | 0        | 26+1  | 820 g.  | Multibionta                  | Merck                | ernæring   | dråper                     | som angitt     | sonde       |
| 11         | 0        | 26+1  | 820 g.  | Vitamin E 100                | Alliance Pharm.      | ernæring   | mikstur                    | som angitt     | sonde       |



## Ordinering

| løpe nr | Alder    | GA   | Vekt    | Legemiddel ordinert          | Produsent            | Indikasjon                                     | Doseringsform              | Administrasjon             | Admin - vei |
|---------|----------|------|---------|------------------------------|----------------------|--|----------------------------|----------------------------|-------------|
| 11      | 0        | 26+1 | 820 g.  | Vitamin E 100 mg/ml          | Alliance Pharm.      | ernæring                                       | mikstur                    | som angitt                 | sonde       |
| 11      | 0        | 26+1 | 1110 g. | Neo-Fer 9 mg/ml              | Takeda Nycomed       | Profylakse mot jernmangel                      | mikstur                    | som angitt                 | sonde       |
| 11      | 10 dager | 26+1 | 930 g.  | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | profylakse pga intubering                      | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt                 | iv          |
| 11      | 2 uker   | 26+1 | 930 g.  | Ventoline 5 mg/ml            | GSK                  | "hvesing" + sekresjon i luftveiene             | inh. Væske til nebulisator | som angitt                 | inh.        |
| 12      | 0        | 33+4 | 2115 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Profylaksebehandling                           | injeksjonsvæske            | som angitt                 | iv          |
| 12      | 0        | 33+4 | 2115 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | profylaksebehandling                           | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt                 | iv          |
| 13      | 0        | 39+4 | 3294 g. | Kloramfenikol 10 mg/g        | Takeda Nycomed       | Konjunktivitt                                  | øyesalve                   | som angitt                 | topikal t   |
| 13      | 0        | 39+4 | 3294 g. | Kloramfenikol 5 mg/ml minims | Chauvin              | Konjunktivitt                                  | øyedråper                  | som angitt                 | topikal t   |
| 13      | 0        | 39+4 | 3294 g. | Kloramfenikol 5 mg/ml minims | Chauvin              | Konjunktivitt                                  | øyedråper                  | x5, x3, x5, x2, x4, x4, x1 | topikal t   |
| 13      | 0        | 39+4 | 3294 g. | Morfin 1 mg/ml               | NAF                  | Abstinenser                                    | injeksjonsvæske            | som angitt                 | iv          |
| 13      | 0        | 39+4 | 3294 g. | Morfin 1 mg/ml               | NAF                  | Abstinenser                                    | mikstur                    | som angitt                 | sonde       |
| 13      | 0        | 39+4 | 3294 g. | Morfin 1 mg/ml               | NAF                  | Abstinenser                                    | mikstur                    | som angitt                 | sonde       |
| 13      | 0        | 39+4 | 3555 g. | Morfin 1 mg/ml               | NAF                  | Abstinenser                                    | mikstur                    | som angitt                 | sonde       |
| 13      | 0        | 39+4 | 3555 g. | Morfin 1 mg/ml               | NAF                  | Abstinenser                                    | mikstur                    | som angitt                 | sonde       |
| 14      | 0        | 39,5 | 3345 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Sepsis   | injeksjonsvæske            | som angitt                 | iv          |
| 14      | 0        | 39,5 | 3152 g. | Ka-Vit 20 mg/ml              | InfectoPharm         | Profylakse mot K-vit. Mangel ved AB-behandling | dråper                     | som angitt                 | po          |
| 14      | 0        | 39,5 | 3345 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | sepsis   | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt                 | iv          |
| 16      | 1 uke    | 38+5 | 3048 g. | Levaxin 50 µg                | Takeda Nycomed       | Hypotyreose                                    | tablett                    | som angitt                 | sonde       |
| 17      | 0        | 33+2 | 2080 g. | Folat 0,2 mg/ml              | NAF                  | ernæring                                       | mikstur                    | som angitt                 | sonde       |
| 17      | 0        | 33+2 | 2080 g. | Multibionta                  | Merck                | ernæring                                       | dråper                     | som angitt                 | sonde       |
| 18      | 0        | 33+2 | 1152 g. | Folat 0,2 mg/ml              | NAF                  | ernæring                                       | mikstur                    | som angitt                 | sonde       |
| 18      | 0        | 33+2 | 1152 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | apne   | mikstur                    | engangsdose                | sonde       |
| 18      | 0        | 33+2 | 1152 g. | Multibionta                  | Merck                | ernæring                                       | dråper                     | som angitt                 | sonde       |
| 19      | 0        | 41+5 | 5120 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Sepsis   | injeksjonsvæske            | som angitt                 | iv          |
| 19      | 0        | 41+5 | 5120 g. | Paracet 24 mg/ml             | Weifa                | Skuldersmerter (forløst med vakuum)            | mikstur                    | x2, x1                     | po          |
| 19      | 0        | 41+5 | 5120 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Mistanke sepsis                                | injeksjonsvæske            | som angitt                 | iv          |
| 19      | 0        | 41+5 | 5120 g. | Ka-Vit 20 mg/ml              | InfectoPharm         | Profylakse mot K-vit. Mangel ved AB-behandling | dråper                     | som angitt                 | po          |
| 19      | 0        | 41+5 | 5120 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Mistanke sepsis                                | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt                 | iv          |
| 20      | 1,5 mnd  | 34+0 | 4465 g. | Cefotaxim 0,5 mg/ml          | Villerton            | Meningitt                                      | pulver til injeksjonsvæske | som angitt                 | iv          |
| 20      | 1,5 mnd  | 34+0 | 4465 g. | Aciclovir 25 mg/ml           | Hospira              | mistanke meningitt                             | kons. Til inf. Væske       | som angitt                 | iv          |
| 20      | 1,5 mnd  | 34   | 2865 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Mistanke sepsis/meningitt                      | injeksjonsvæske            | som angitt                 | iv          |
| 20      | 1,5 mnd  | 34+0 | 4465 g. | Ka-Vit 20 mg/ml              | InfectoPharm         | Profylakse mot K-vit. Mangel ved AB-behandling | dråper                     | som angitt                 | sonde       |
| 20      | 1,5 mnd  | 34+0 | 4850 g. | Polaramine 0,4 mg/ml         | MSD                  | Ab-utløst urtikariell hudutslett               | mikstur                    | som angitt                 | sonde       |
| 20      | 1,5      | 34+0 | 4465 g. | Paracet 24 mg/ml             | Weifa                | urolog/smertepåvirket                          | mikstur                    | x2, x1, x2                 | sonde       |
| 20      | 1,5 mnd  | 34+0 | 4465 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Meningitt                                      | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt                 | iv          |
| 21      | 0        | 32   | 2865 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Forebyggende etter cyanotiskanfall             | injeksjonsvæske            | som angitt                 | iv          |
| 21      | 0        | 32   | 2865 g. | Paracet 60 mg                | Weifa                | Urolig   | supp                       | x2, x2, x3                 | rektalt     |

## Ordinering

| løpe nr | Alder    | GA   | Vekt    | Legemiddel ordinert          | Produsent            | Indikasjon                             | Doseringsform                         | Administrasjon                                 | Admin - vei |
|---------|----------|------|---------|------------------------------|----------------------|--|---------------------------------------|--|-------------|
| 21      | 0        | 32   | 2865 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | profylaksebehandling                   | pulver til inj-/inf. Væske            | som angitt                                     | iv          |
| 22      | 3 mnd    | 26+6 | 1570 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | apne                                   | mikstur                               | som angitt                                     | sonde       |
| 22      | 3 mnd    | 26+6 | 1570 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | apne                                   | mikstur                               | som angitt                                     | sonde       |
| 22      | 3 mnd    | 26+6 | 1570 g. | Neo-Fer 9 mg/ml              | Takeda Nycomed       | Profylakse mot jernmangel              | mikstur                               | som angitt                                     | sonde       |
| 23      | 10 dager | 36+1 | 2375 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | hyponatremi                            | kons. Til inf. Væske                  | -  | po          |
| 23      | 10 dager | 36+1 | 2375 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | hyponatremi                            | kons. Til inf. Væske                  | som angitt                                     | po          |
| 24      | 2,5 mnd  | 38+6 | 3962 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Mistanke sepsis                        | injeksjonsvæske                       | som angitt                                     | iv          |
| 24      | 2,5 mnd  | 38+6 | 3962 g. | Losec Mups 10 mg             | AstraZenica          | ?                                      | enterotablett                         | som angitt                                     | sonde       |
| 24      | 2,5 mnd  | 38+6 | 3962 g. | Mucomyst 200 mg/ml           | Meda                 | Mye slim/slimplugging                  | inh. Væske til nebulisator            | x1, x2, x3                                     | inh.        |
| 24      | 3 mnd    | 38+6 | 3962 g. | NaCl 9 mg/ml                 | Fresenius Kabi       | obstruktiv/mye slim                    | inf. Væske                            | x3, x7, x7, x2, x4, x7, x7, x3, x5, x4, x3, x3 | inh.        |
| 24      | 2,5 mnd  | 38+6 | 3962 g. | Paracet 60 mg                | Weifa                | Feber                                  | supp                                  | x1   | rektalt     |
| 24      | 2,5 mnd  | 38+6 | 3962 g. | Kloralhydrat 200 mg/ml       | Ullevål              | Beroligende ifm oppstart av CPAP       | mikstur                               | x1   | sonde       |
| 24      | 2,5 mnd  | 38+6 | 3962 g. | Racepineprhine 22,5 mg/ml    | Nephron              | obstruktiv/mye slim                    | inh. Væske til nebulisator            | x2, x4, x6, x7, x4, x4                         | inh.        |
| 24      | 2,5 mnd  | 38+6 | 3962 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Mistanke sepsis                        | pulver til inj-/inf. Væske            | som angitt                                     | iv          |
| 24      | 2,5 mnd  | 38+6 | 3962 g. | Vallergan 5 mg/ml            | Sanofi-Aventis       | Lite søvn                              | mikstur                               | x1, x1   | sonde       |
| 24      | 3 mnd    | 38+6 | 3962 g. | Ventoline 5 mg/ml            | GSK                  | tett i pusten                          | inh. Væske til nebulisator            | x3, x6, x1                                     | inh.        |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Atropin 1 mg/ml              | Takeda Nycomed       | Før intubering                         | injeksjonsvæske                       | engangsdose                                    | iv          |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Fentanyl 50 mikrogram/ml     | Actavis              | Ifm intubering                         | injeksjonsvæske                       | engangsdose                                    | iv          |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Furix 10 mg/ml               | Takeda Nycomed       | For urinproduksjon                     | injeksjonsvæske                       | som angitt                                     | iv          |
| 25      | 0        | 40+0 | 3496 g. | Keppra 100 mg/ml             | UCB                  | Epilepsiaktivitet                      | mikstur                               | som angitt                                     | sonde       |
| 25      | 0        | 40+0 | 3496 g. | Keppra 100 mg/ml             | UCB                  | Krampe                                 | mikstur                               | som angitt                                     | sonde       |
| 25      | 0        | 40+0 | 3496 g. | Keppra 100 mg/ml             | UCB                  | krampe                                 | mikstur                               | som angitt                                     | sonde       |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Midazolam 5 mg/ml            | Panpharma            | kramper                                | injeksjonsvæske                       | x1   | iv          |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Curacit 10 mg/ml             | Takeda Nycomed       | Før intubering                         | injeksjonsvæske                       | engangsdose                                    | iv          |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Curosurf 80 mg/ml            | Chiesi Farmaceutici  | surfaktankmangel                       | endotrakeopulmonal installasjonsvæske | x1   | per tube    |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Paracet 60 mg                | Weifa                | smerte                                 | supp                                  | som angitt                                     | rektalt     |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Paracet 60 mg                | Weifa                | smerte                                 | supp                                  | x1,x2  | rektalt     |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Fenobarbitalnat r. 100 mg/ml | NAF                  | Krampeanfall                           | injeksjonsvæske                       | ladningsdose                                   | iv          |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Fenobarbitalnat r. 100 mg/ml | NAF                  | Krampeanfall                           | injeksjonsvæske                       | -  | iv          |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Mistanke infeksjon                     | injeksjonsvæske                       | som angitt                                     | iv          |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Mistanke infeksjon                     | pulver til inj-/inf. Væske            | som angitt                                     | iv          |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Pro-Epanutin 75 mg/ml        | Pfizer               | Mulig non-konvulsiv status epilepticus | kons. Til inf. Væske                  | metningsdose                                   | iv          |
| 25      | 0        | 40+0 | 3275 g. | Pro-Epanutin 75 mg/ml        | Pfizer               | Mulig non-konvulsiv status epilepticus | kons. Til inf. Væske                  | som angitt                                     | iv          |

## Ordinering

| løpe nr | Alder    | GA   | Vekt    | Legemiddel ordinert          | Produsent            | Indikasjon                                     | Doseringsform              | Administrasjon | Admin - vei |
|---------|----------|------|---------|------------------------------|----------------------|--|----------------------------|----------------|-------------|
| 26      | 0        | 34,4 | 1674 g. | Kloramfenikol 10 mg/g        | Takeda Nycomed       | Mye øyesekret                                  | øyessalve                  | som angitt     | topikal t   |
| 26      | 0        | 34,4 | 1674 g. | Kloramfenikol 5 mg/ml minims | Chauvin              | Mye øyesekret                                  | øyedråper                  | som angitt     | topikal t   |
| 26      | 0        | 34,4 | 1674 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | hyponatremi                                    | kons. Til inf. Væske       | som angitt     | sonde       |
| 26      | 0        | 34,4 | 1674 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | hyponatremi                                    | kons. Til inf. Væske       | som angitt     | sonde       |
| 30      | 10 dager | 28+2 | 1170 g. | Infloran 250 mg              | Farmaco SODR         | Forebyggende mot AB-indusert enterokolitt      | kapsel                     | som angitt     | sonde       |
| 30      | 10 dager | 28+2 | 1170 g. | Infloran 250 mg              | Farmaco SODR         | Forebyggende mot AB-indusert enterokolitt      | kapsel                     | som angitt     | sonde       |
| 30      | 10 dager | 28+2 | 1170 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Forebyggende mot AB-indusert enterokolitt      | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 30      | 10 dager | 28+2 | 1170 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Forebyggende mot AB-indusert enterokolitt      | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 30      | 10 dager | 28+2 | 1170 g. | Niferex 30 mg/ml             | Erol                 | Profylakse mot jernmangel                      | orale dråper               | som angitt     | sonde       |
| 30      | 10 dager | 28+2 | 1170 g. | Vitamin E 100 mg/ml          | Alliance Pharm.      | Rutine for alle < 1500 g. som går på Nutripem  | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 30      | 10 dager | 28+2 | 1170 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | hyponatremi                                    | kons. Til inf. Væske       | som angitt     | sonde       |
| 30      | 10 dager | 28+2 | 1170 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | hyponatremi                                    | kons. Til inf. Væske       | som angitt     | sonde       |
| 30      | 10 dager | 28+2 | 1170 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | hyponatremi                                    | kons. Til inf. Væske       | som angitt     | sonde       |
| 31      | 10 dager | 28+2 | 1244 g. | Infloran 250 mg              | Farmaco SODR         | Forebyggende mot AB-indusert enterokolitt      | kapsel                     | som angitt     | sonde       |
| 31      | 10 dager | 28+2 | 1244 g. | Infloran 250 mg              | Farmaco SODR         | Forebyggende mot AB-indusert enterokolitt      | kapsel                     | som angitt     | sonde       |
| 31      | 10 dager | 28+2 | 1244 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Forebygger apne                                | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 31      | 10 dager | 28+2 | 1245 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Forebygger apne                                | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 31      | 10 dager | 28+2 | 1246 g. | Niferex 30 mg/ml             | Erol                 | Profylakse mot jernmangel                      | orale dråper               | som angitt     | sonde       |
| 31      | 10 dager | 28+2 | 1244 g. | Vitamin E 100 mg/ml          | Alliance Pharm.      | Rutine for alle < 1500 g. som går på Nutripem  | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 31      | 10 dager | 28+2 | 1246 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | hyponatremi                                    | kons. Til inf. Væske       | som angitt     | sonde       |
| 31      | 10 dager | 28+2 | 1246 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | hyponatremi                                    | kons. Til inf. Væske       | som angitt     | sonde       |
| 31      | 10 dager | 28+2 | 1246 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | hyponatremi                                    | kons. Til inf. Væske       | som angitt     | sonde       |
| 32      | 0        | 41,2 | 3645 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | hyponatremi                                    | kons. Til inf. Væske       | -              | po          |
| 32      | 0        | 41,2 | 3645 g. | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | hyponatremi                                    | kons. Til inf. Væske       | som angitt     | po          |
| 32      | 0        | 41,2 | 3645 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Forhøyet CRP                                   | injeksjonsvæske            | som angitt     | iv          |
| 32      | 0        | 41,2 | 3645 g. | Ka-Vit 20 mg/ml              | InfectoPharm         | Profylakse mot K-vit. Mangel ved AB-behandling | dråper                     | som angitt     | po          |
| 32      | 0        | 41+2 | 3645 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Forhøyet CRP                                   | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt     | iv          |
| 45      | 0        | 38+1 | 2060 g. | Folat 0,2 mg/ml              | NAF                  | Vekstavvik (ernæring)                          | mikstur                    | som angitt     | sonde       |
| 46      | 0        | 40   | 3130 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | sepsis   | injeksjonsvæske            | som angitt     | iv          |
| 46      | 0        | 40+0 | 3130 g. | Paracet 60 mg                | Weifa                | smerte   | supp                       | som angitt     | rektalt     |
| 46      | 0        | 40+0 | 3130 g. | Paracet 60 mg                | Weifa                | smerte   | supp                       | engangsdose    | rektalt     |
| 46      | 0        | 40   | 3130 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Sepsis   | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt     | iv          |
| 47      | 1 uke    | 34+6 | 2340 g. | Duphalac 667 mg/ml           | BGP Products         | Treg avføring                                  | mikstur                    | x2, x2, x2     | sonde       |
| 48      | 0        | 40+2 | 2610 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Mistanke infeksjon                             | injeksjonsvæske            | som angitt     | iv          |
| 48      | 0        | 40+2 | 2610 g. | Engerix-B 10µg/0,5 ml        | GSK                  | profylakse mot Hepatitt B (mor positiv)        | injeksjonsvæske            | engangsdose    | im          |
| 48      | 0        | 40+2 | 2610 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Mistanke infeksjon                             | injeksjonsvæske            | som angitt     | iv          |

| Ordinering |          |      |         |                           |                      |  |                            |                                  |             |
|------------|----------|------|---------|---------------------------|----------------------|--|----------------------------|----------------------------------|-------------|
| løpe nr    | Alder    | GA   | Vekt    | Legemiddel ordinert       | Produsent            | Indikasjon                                     | Doseringsform              | Administrasjon                   | Admin - vei |
| 48         | 0        | 40+2 | 2610 g. | Pentrexyl 500 mg          | Bristol-Myers Squibb | Mistanke infeksjon                             | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt                       | iv          |
| 59         | 0        | 42+0 | 3550 g. | Paracet 60 mg             | Weifa                | smerte   | supp                       | x1, x2                           | rektalt     |
| 59         | 0        | 42+0 | 3550 g. | Pentrexyl 500 mg          | Bristol-Myers Squibb | Forhøyet CRP                                   | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt                       | iv          |
| 59         | 0        | 42   | 3550 g. | Gensumycin 40 mg/ml       | Sanofi-Aventis       | Forhøyet CRP                                   | injeksjonsvæske            | som angitt                       | iv          |
| 59         | 0        | 42+0 | 3550 g. | Ka-Vit 20 mg/ml           | InfectoPharm         | Profylakse mot K-vit. Mangel ved AB-behandling | dråper                     | som angitt                       | sonde       |
| 60         | 0        | 42+2 | 4030 g. | Gensumycin 40 mg/ml       | Sanofi-Aventis       | Mistanke infeksjon                             | injeksjonsvæske            | som angitt                       | iv          |
| 60         | 0        | 42+2 | 4030 g. | Paracet 60 mg             | Weifa                | stiv/irritert/smertepåvirket                   | supp                       | x2, x1                           | rektalt     |
| 60         | 0        | 42+2 | 4030 g. | Pentrexyl 500 mg          | Bristol-Myers Squibb | Forhøyet CRP                                   | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt                       | iv          |
| 60         | 0        | 42+2 | 4030 g. | Gensumycin 40 mg/ml       | Sanofi-Aventis       | Forhøyet CRP                                   | injeksjonsvæske            | som angitt                       | iv          |
| 60         | 0        | 42+2 | 4030 g. | Ka-Vit 20 mg/ml           | InfectoPharm         | Profylakse mot K-vit. Mangel ved AB-behandling | dråper                     | som angitt                       | sonde       |
| 75         | 2 uker   | 39   | 4164 g. | NaCl 9 mg/ml              | Fresenius Kabi       | Bronkiolytisk/tett                             | inf. Væske                 | x3, x4, x12, x11, x9, x7, x5, x3 | inh.        |
| 75         | 2 uker   | 39   | 4164 g. | Paracet 60 mg             | Weifa                | ubehag/smerte                                  | supp                       | x1, x1, x1                       | rektalt     |
| 75         | 2 uker   | 39   | 4164 g. | Racepinephrine 22,5 mg/ml | Nephron              | Bronkiolitt                                    | inh. Væske til nebulisator | x4, x3                           | inhalasjon  |
| 78         | 2 uker   | 37,4 | 2985 g. | Fentanyl 50 mikrogram/ml  | Actavis              | Uretraklaffer med perfusjon av hø. Nyre        | injeksjonsvæske            | ?                                | iv          |
| 78         | 2 uker   | 37,4 | 2856 g. | Paracet 24 mg/ml          | Weifa                | smerte   | misktur                    | x1, x3                           | sonde       |
| 78         | 2 uker   | 37,4 | 2856 g. | Trimetoprim 10 mg/ml      | Orion                | Profylaksebehandling (supraputisk kateter)     | misktur                    | som angitt                       | sonde       |
| 78         | 2 uker   | 37,4 | 2856 g. | Trimetoprim 10 mg/ml      | Orion                | Profylaksebehandling pga kateter               | misktur                    | som angitt                       | sonde       |
| 78         | 2 uker   | 37,4 | 2856 g. | Klonidin 10 mikrogram/ml  | Sykehusapotekene     | pulmonal hypertensjon                          | misktur                    | som angitt                       | sonde       |
| 78         | 2 uker   | 37,4 | 2856 g. | Morfin 1 mg/ml            | NAF                  | Abstinenser                                    | injeksjonsvæske            | som angitt                       | sonde       |
| 78         | 2 uker   | 37,4 | 2856 g. | Morfin 1 mg/ml            | NAF                  | Abstinenser                                    | injeksjonsvæske            | som angitt                       | sonde       |
| 78         | 2 uker   | 37,4 | 2985 g. | Morfin 1 mg/ml            | NAF                  | Abstinenser                                    | injeksjonsvæske            | som angitt                       | sonde       |
| 78         | 2 uker   | 37,4 | 2985 g. | Morfin 1 mg/ml            | NAF                  | Abstinenser                                    | injeksjonsvæske            | som angitt                       | sonde       |
| 78         | 2 uker   | 37,4 | 2856 g. | Vallergan 5 mg/ml         | Sanofi-Aventis       | Abstinenssymptomer (forsøkes før morfin)       | misktur                    | x1                               | sonde       |
| 84         | 0        | 32,2 | 2040 g. | Koffeinbase 10 mg/ml      | Ullevål              | Apne   | misktur                    | metningsdose                     | sonde       |
| 84         | 0        | 32,2 | 2040 g. | Koffeinbase 10 mg/ml      | Ullevål              | Apne   | misktur                    | som angitt                       | sonde       |
| 84         | 0        | 32,2 | 2040 g. | Koffeinbase 10 mg/ml      | Ullevål              | Apne   | misktur                    | som angitt                       | sonde       |
| 86         | 0        | 35+4 | 2560 g. | Gensumycin 40 mg/ml       | Sanofi-Aventis       | Forhøyet CRP                                   | injeksjonsvæske            | som angitt                       | iv          |
| 86         | 0        | 35+4 | 2560 g. | Ka-Vit 20 mg/ml           | InfectoPharm         | Profylakse mot K-vit. Mangel ved AB-behandling | dråper                     | som angitt                       | sonde       |
| 86         | 0        | 35+4 | 2560 g. | Pentrexyl 500 mg          | Bristol-Myers Squibb | Forhøyet CRP                                   | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt                       | iv          |
| 87         | 9 dager  | 36   | 3840 g. | Ery-Max 100 mg/ml         | GSK                  | Mistanke om B. Pertussis                       | granulat til mikstur       | som angitt                       | sonde       |
| 87         | 10 dager | 36   | 3840 g. | Paracet 60 mg             | Weifa                | Feber/ubehag                                   | supp                       | x1, x4, x4, x4, x4, x1           | rektalt     |
| 87         | 0        | 36   | 3840 g. | NaCl 1 mmol/ml            | Braun                | hyponatremi                                    | kons. Til inf. Væske       | x1, x5, x3, x5, x6, x4           | sonde       |
| 87         | 0        | 36   | 3840 g. | NaCl 9 mg/ml              | Fresenius Kabi       | nesetett                                       | kons. Til inf. Væske       | x2, x1                           | inh.        |
| 88         | 0        | 40,4 | 4245 g. | Pentrexyl 500 mg          | Bristol-Myers Squibb | Forhøyet CRP                                   | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt                       | iv          |
| 88         | 0        | 40,4 | 4245 g. | Gensumycin 40 mg/ml       | Sanofi-Aventis       | Forhøyet CRP                                   | injeksjonsvæske            | som angitt                       | iv          |
| 89         | 0        | 32   | 1510 g. | Duphalac 667 mg/ml        | BGP Products         | Hard avføring                                  | misktur                    | som angitt                       | sonde       |

| Ordinering |       |      |         |                              |                      |   |                                       |                |                  |
|------------|-------|------|---------|------------------------------|----------------------|---|---------------------------------------|----------------|------------------|
| løpe nr    | Alder | GA   | Vekt    | Legemiddel ordinert          | Produsent            | Indikasjon  | Doseringsform                         | Administrasjon | Admin - vei      |
| 89         | 0     | 32   | 1510 g. | Duphalac 667 mg/ml           | BGP Products         | Hard avføring                                     | mikstur                               | som angitt     | sonde            |
| 89         | 0     | 32   | 1926 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Mistanke infeksjon                                | injeksjonsvæske                       | engangsdose    | iv               |
| 89         | 0     | 32   | 1510 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Alliance Pharm.      | apne  | mikstur                               | metningsdose   | sonde            |
| 89         | 0     | 32   | 1510 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Alliance Pharm.      | apne  | mikstur                               | som angitt     | sonde            |
| 89         | 0     | 32   | 1926 g. | Paracetamol 30 mg            | Ullevål              | slapp   | supp                                  | v              | ?                |
| 89         | 0     | 32   | 1926 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Mistanke infeksjon                                | pulver til inj-/inf. Væske            | som angitt     | iv               |
| 90         | 0     | 32   | 1618 g. | Duphalac 667 mg/ml           | BGP Products         | Hard avføring                                     | mikstur                               | som angitt     | sonde            |
| 90         | 0     | 32   | 1618 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Forhøyet CRP                                      | injeksjonsvæske                       | som angitt     | iv               |
| 90         | 0     | 32   | 1618 g. | Ka-Vit 20 mg/ml              | InfectoPharm         | K-vit. Profylakse ved AB-behandling               | dråper                                | som angitt     | sonde            |
| 90         | 0     | 32   | 1230 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Apner   | mikstur                               | metningsdose   | sonde            |
| 90         | 0     | 32   | 1230 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Apner   | mikstur                               | som angitt     | sonde            |
| 90         | 0     | 32   | 1230 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Apner   | mikstur                               | som angitt     | sonde            |
| 90         | 0     | 32   | 1230 g. | Vitamin E 100 mg/ml          | Alliance Pharm.      | ?   | mikstur                               | som angitt     | sonde            |
| 90         | 0     | 32   | 1618 g. | Paracet 24 mg/ml             | Weifa                | Irritabel   | mikstur                               | x2, x2         | sonde            |
| 90         | 0     | 32   | 1618 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Forhøyet CRP                                      | pulver til inj-/inf. Væske            | som angitt     | iv               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Fucithalmic 10 mg/ml         | Amdipharm            | Gule stafylokokker som er rest. Mot kloramfenikol | øyedråper                             | som angitt     | topikal t        |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Mistanke infeksjon                                | injeksjonsvæske                       | som angitt     | iv               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Kloramfenikol 10 mg/g        | Takeda Nycomed       | Puss i øyene                                      | øyesalve                              | som angitt     | topikal t        |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Kloramfenikol 10 mg/g        | Takeda Nycomed       | Stafylokokker                                     | øyesalve                              | som angitt     | topikal t        |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Kloramfenikol 5 mg/ml minims | Chauvin              | Stafylokokker                                     | øyedråper                             | som angitt     | topikal t        |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Folat 0,2 mg/ml              | NAF                  | ?   | mikstur                               | som angitt     | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Fosfat Sandoz                | ?                    | Lavt fosfat                                       | brusetabletter?                       | som angitt     | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Infloran 250 mg              | Farmaco SODR         | Forebyggende mot AB-indusert enterokolitt         | kapsel                                | som angitt     | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Ka-Vit 20 mg/ml              | InfectoPharm         | K-vit. Profylakse ved AB-behandling               | dråper                                | som angitt     | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Apne  | mikstur                               | metningsdose   | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Apne  | mikstur                               | som angitt     | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Apne  | mikstur                               | som angitt     | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Apne  | mikstur                               | som angitt     | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Multibionta                  | Merck                | ?   | dråper                                | som angitt     | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Niferex 30 mg/ml             | Erol                 | Profylakse mot jernmangel                         | orale dråper                          | som angitt     | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Vitamin E 100 mg/ml          | Alliance Pharm.      | ?   | mikstur                               | som angitt     | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Curosurf 80 mg/ml            | Chiesi Farmaceutici  | For lungemodning                                  | endotrakeopulmonal installasjonsvæske | engangsdose    | endo. Trak. Tube |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Diural 10 mg/ml              | Actavis              | Ødemer/lite urinproduksjon                        | dråper                                | engangsdose    | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Diural 10 mg/ml              | Actavis              | Ødemer/lite urinproduksjon                        | dråper                                | engangsdose    | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Duphalac 667 mg/ml           | BGP Products         | Irritabel tarm-syndrom                            | mikstur                               | som angitt     | po               |
| 92         | 0     | 26+3 | 950 g.  | Neo-Fer 9                    | Takeda               | Profylakse mot jernmangel                         | mikstur                               | som angitt     | po               |

## Ordinering

| løpe nr | Alder | GA   | Vekt    | Legemiddel ordinert          | Produsent            | Indikasjon                                     | Doseringsform                        | Administrasjon | Admin - vei |
|---------|-------|------|---------|------------------------------|----------------------|--|--------------------------------------|----------------|-------------|
|         |       |      |         | mg/ml                        | Nycomed              |  |                                      |                |             |
| 92      | 0     | 26+3 | 950 g.  | Pulmicort 500 mikrogram/ml   | AstraZenica          | obstruksjon                                    | inh. Væske til nebulisator           | som angitt     | inh.        |
| 92      | 0     | 26+3 | 950 g.  | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | hyponatremi                                    | kons. Til inf. Væske                 | som angitt     | po          |
| 92      | 0     | 26+3 | 950 g.  | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | "vekstfaktor"                                  | kons. Til inf. Væske                 | som angitt     | po          |
| 92      | 0     | 26+3 | 950 g.  | NaCl 9 mg/ml                 | Fresenius Kabi       | Bronkiolytisk/tett                             | oppløsningsvæske til parenteral bruk | -              | inh.        |
| 92      | 0     | 26+3 | 950 g.  | NaCl 9 mg/ml                 | Fresenius Kabi       | Bronkiolytisk/tett                             | inf. Væske                           | som angitt     | po          |
| 92      | 0     | 26+3 | 950 g.  | NaCl 9 mg/ml                 | Fresenius Kabi       | Bronkiolytisk/tett                             | inf. Væske                           | -              | inh.        |
| 92      | 0     | 26+3 | 950 g.  | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Mistanke infeksjon                             | pulver til inj-/inf. Væske           | som angitt     | iv          |
| 93      | 0     | 30+4 | 944 g.  | Folat 0,2 mg/ml              | NAF                  | Rutine til alle som får Multibionta            | mikstur                              | som angitt     | po          |
| 93      | 0     | 30+4 | 944 g.  | Infloran 250 mg              | Farmaco SODR         | Forebyggende mot AB-indusert enterokolitt      | kapsel                               | som angitt     | po          |
| 93      | 0     | 30+4 | 944 g.  | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Forebygger apne                                | mikstur                              | som angitt     | po          |
| 93      | 0     | 30+4 | 944 g.  | Multibionta                  | Merck                | Ernæring                                       | dråper                               | som angitt     | po          |
| 93      | 0     | 30+4 | 944 g.  | Multibionta                  | Merck                | Ernæring                                       | dråper                               | som angitt     | po          |
| 93      | 0     | 30+4 | 944 g.  | Vitamin E 100 mg/ml          | Alliance Pharm.      | Rutine for alle < 1500 g. som går på Nutripem  | mikstur                              | som angitt     | po          |
| 93      | 0     | 30+4 | 944 g.  | Mycostatin 100000 IE/ml      | Orifarm              | Trøske i munn                                  | mikstur                              | som angitt     | po          |
| 93      | 0     | 30+4 | 944 g.  | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | "vekstfaktor"                                  | kons. Til inf. Væske                 | som angitt     | po          |
| 93      | 0     | 30+4 | 944 g.  | NaCl 1 mmol/ml               | Braun                | "vekstfaktor"                                  | kons. Til inf. Væske                 | som angitt     | po          |
| 94      | 0     | 36+4 | 1992 g. | Kloramfenikol 10 mg/g        | Takeda Nycomed       | Konjunktivitt                                  | øyesalve                             | som angitt     | topikal t   |
| 94      | 0     | 36+4 | 1992 g. | Kloramfenikol 5 mg/ml minims | Chauvin              | Konjunktivitt                                  | øyedråper                            | som angitt     | topikal t   |
| 94      | 0     | 36+4 | 1992 g. | Rhinox 0,1 mg/ml             | Takeda Nycomed       | Nesetett, ingen effekt av NaCl                 | nesedråper                           | x1             | nese        |
| 95      | 0     | 39   | 3110 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Forhøyet CRP                                   | pulver til inj-/inf. Væske           | som angitt     | iv          |
| 95      | 0     | 39   | 3110 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Forhøyet CRP                                   | injeksjonsvæske                      | som angitt     | iv          |
| 96      | 0     | 26+3 | 920 g.  | Diflucan 2 mg/ml             | Pfizer               | Forebyggende pga navlevene/ateriekateter       | inf. Væske                           | som angitt     | iv          |
| 96      | 0     | 26+3 | 920 g.  | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Forebyggende pga navlevene/ateriekateter       | injeksjonsvæske                      | som angitt     | iv          |
| 96      | 0     | 26+3 | 920 g.  | Infloran 250 mg              | Farmaco SODR         | Forebyggende mot AB-indusert enterokolitt      | kapsel                               | som angitt     | po          |
| 96      | 0     | 26+3 | 920 g.  | Infloran 250 mg              | Farmaco SODR         | Forebyggende mot AB-indusert enterokolitt      | kapsel                               | som angitt     | po          |
| 96      | 0     | 26+3 | 920 g.  | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Forebygger apne                                | mikstur                              | som angitt     | po          |
| 96      | 0     | 26+3 | 920 g.  | Vitamin E 100 mg/ml          | Alliance Pharm.      | Rutine for alle < 1500 g. som går på Nutripem  | mikstur                              | som angitt     | po          |
| 96      | 0     | 26+3 | 920 g.  | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Forebyggende pga navlevene/ateriekateter       | pulver til inj-/inf. Væske           | som angitt     | iv          |
| 97      | 0     | 40   | 3930 g. | Pentrexyl 500 mg             | Bristol-Myers Squibb | Mistanke sepsis                                | pulver til inj-/inf. Væske           | som angitt     | iv          |
| 97      | 0     | 40   | 3930 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Mistanke sepsis                                | injeksjonsvæske                      | som angitt     | iv          |
| 97      | 0     | 40+0 | 3920 g. | Ka-Vit 20 mg/ml              | InfectoPharm         | Profylakse mot K-vit. Mangel ved AB-behandling | dråper                               | som angitt     | po          |
| 98      | 1 uke | 28+6 | 1320 g. | Koffeinbase 10 mg/ml         | Ullevål              | Forebygger apne                                | mikstur                              | som angitt     | po          |
| 98      | 1 uke | 28+6 | 1320 g. | Vitamin E 100 mg/ml          | Alliance Pharm.      | Rutine for alle < 1500 g. som går på Nutripem  | mikstur                              | som angitt     | po          |
| 99      | 1 uke | 40,6 | 3086 g. | Kloramfenikol 10 mg/g        | Takeda Nycomed       | Mye øyesekret                                  | øyesalve                             | som angitt     | topikal t   |
| 100     | 0     | 34,4 | 1968 g. | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis       | Forhøyet CRP                                   | injeksjonsvæske                      | som angitt     | iv          |
| 100     | 0     | 34,4 | 1968 g. | Ka-Vit 20 mg/ml              | InfectoPharm         | K-vit. Profylakse ved AB-behandling            | dråper                               | som angitt     | po          |
| 100     | 0     | 34,4 | 1968 g. | Vitamin E 100 mg/ml          | Alliance Pharm.      | ?  | mikstur                              | som angitt     | po          |

| Ordinering |       |      |         |                         |                      |                                  |                            |                |             |
|------------|-------|------|---------|-------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------|-------------|
| løpe nr    | Alder | GA   | Vekt    | Legemiddel ordinert     | Produsent            | Indikasjon                       | Doseringsform              | Administrasjon | Admin - vei |
| 100        | 0     | 34,4 | 1968 g. | Pentrexyl 500 mg        | Bristol-Myers Squibb | Forhøyet CRP                     | pulver til inj-/inf. Væske | som angitt     | iv          |
| 101        | 0     | 34,4 | 2300 g. | Vitamin E 100 mg/ml     | Alliance Pharm.      | Rutine for alle med FV < 1500 g. | mikstur                    | som angitt     | po          |
| 101        | 0     | 34,4 | 2300 g. | Mycostatin 100000 IE/ml | Orifarm              | Trøske i munn                    | mikstur                    | som angitt     | po          |

## Vedlegg 6: Ordineringer ved Avdeling for barn og ungdom

| Ordinering  |         |         |                         |                            |  |                                 |                        |               |
|-------------|---------|---------|-------------------------|----------------------------|--|---------------------------------|------------------------|---------------|
| Løpe-<br>nr | Alder   | Vekt    | Legemiddel ordinert     | Produsent                  | Indikasjon                                   | Doseringsform                   | Administrert           | Admin.<br>Vei |
| 27          | 12 år   | 43 kg   | Dicloil 1 g.            | Bristol Myers Squibb       | mistanke om osteomyelitt                     | pulver til inf. Væske           | som angitt             | iv            |
| 28          | 1 mnd   | 5,35 kg | Abbotcin 40 mg/ml       | Amdipharm                  | profylakse etter kliniske tegn               | granulat til mikstur            | som angitt             | po            |
| 29          | 1 år    | 8,77 kg | Dexametason 4 mg        | Abcur                      | Pustebesvær/mye slim                         | tablett                         | 3 dager                | po            |
| 29          | 1 år    | 8,77 kg | Penicillin 6 g.         | Actavis                    | Stigende CRP, klinisk forverring             | pulver til inf-/injeksjonsvæske | som angitt             | iv            |
| 29          | 1 år    | 8,77 kg | Ventoline 5 mg/ml       | GSK                        | Pustebesvær                                  | inh. Væske til nebulisator      | x5, x7, x9, x6, x7, x4 | inh.          |
| 29          | 1 år    | 8,77 kg | Imacillin 50 mg/ml      | Meda                       | Synkende CRP, går fra IV til PO-AB           | granulat til mikstur            | fast                   | po            |
| 29          | 1 år    | 8,77 kg | Ipraxa 250 mikrog/ml    | Teva                       | Pustebesvær                                  | inh. Væske til nebulisator      | x2, x2                 | inh.          |
| 29          | 1 år    | 8,77 kg | Paracet 185 mg (125+60) | Weifa                      | Feber  | supp                            | x1                     | rektalt       |
| 29          | 1 år    | 8,77 kg | Pulmicort 0,125 mg/ml   | AstraZeneca                | Obstruktiv - betydelig 02-behov i luftveiene | inh. Væske til nebulisator      | som angitt             | inh           |
| 29          | 1 år    | 8,77 kg | Solu-Cortef 100 mg      | Pfizer                     | Meget slimete/pustebesvær                    | pulver og væske til inj. Væske  | som angitt             | iv            |
| 29          | 1 år    | 8,77 kg | Cefotaxim 0,5 g.        | Villerton                  | profylakse pga tracheostomi                  | pulver til inj. Væske           | som angitt             | iv            |
| 29          | 1 år    | 8,77 kg | Racephinephrine 2,25%   | S2                         | Pustebesvær                                  | inh. Væske til nebulisator      | x4, x6                 | inh.          |
| 29          | 1 år    | 8,77 kg | NaCl 9 mg/ml            | Fresenius Kabi             | Pustebesvær                                  | infusjonsvæske                  | x4, x6, x3, x3         | inh.          |
| 33          | 1 år    | 9,77 kg | Apocillin 50 mg/ml      | Actavis                    | høyfebril                                    | granulat til mikstur            | som angitt             | po            |
| 33          | 1 år    | 9,77 kg | Penicillin 3 g.         | Actavis                    | CRP 60                                       | pulver til inf-/injeksjonsvæske | som angitt             | iv            |
| 33          | 1 år    | 9,77 kg | Paracet 125 mg          | Weifa                      | Feber  | Supp                            | x1, x3                 | rektalt       |
| 34          | 16 år   | 53 kg   | Duphalac 667 mg/ml      | Abbott                     | Obstipasjon                                  | mikstur                         | x1, x1                 | po            |
| 34          | 16 år   | 53 kg   | Nobligan 50 mg          | Grunenthal                 | Smerte                                       | kapsel                          | Engangsdose            | po            |
| 34          | 16 år   | 53 kg   | Olje-glyserol           | NAF                        | Magetømming                                  | rektalvæske                     | som angitt             | rektalt       |
| 34          | 16 år   | 53 kg   | Panodil 1 g.            | GSK                        | Smerte                                       | tablett                         | Engangsdose            | po            |
| 34          | 16 år   | 53 kg   | Paracetamol 10 mg/ml    | Fresenius Kabi             | Magesmerter                                  | infusjonsvæske                  | som angitt             | iv            |
| 34          | 16 år   | 53 kg   | Paralgin Forte          | Pinex Forte Actavis        | Smerte                                       | tablett                         | Engangsdose            | po            |
| 34          | 16 år   | 53 kg   | Paralgin Forte          | Pinex Forte Actavis        | Smerte                                       | tablett                         | x1                     | po            |
| 34          | 16 år   | 53 kg   | Paralgin Forte          | Pinex Forte Actavis        | Smerte                                       | tablett                         | Engangsdose            | po            |
| 34          | 16 år   | 53 kg   | Nexium 40 mg            | AstraZeneca                | Oppstøt/halsbrann                            | enterotablett                   | Engangsdose            | po            |
| 34          | 16 år   | 53 kg   | Nexium 40 mg            | AstraZeneca                | Oppstøt/halsbrann                            | enterotablett                   | som angitt             | po            |
| 34          | 16 år   | 53 kg   | Ranitidin 300 mg        | Ratiopharm                 | Oppstøt/halsbrann                            | tablett                         | Engangsdose            | po            |
| 35          | 11 uker | 7,2 kg  | Racephinephrine 2,25%   | S2                         | inspiratorisk stridor                        | inh. Væske til nebulisator      | x5, x5, x4, x3, x2     | inh.          |
| 36          | 8 år    | 25,4 kg | NaCl 9 mg/ml            | Fresenius Kabi             | Surklete respirasjon                         | infusjonsvæske                  | x3                     | inh.          |
| 36          | 8 år    | 25,4 kg | Orfiril 60 mg/ml        | Desitin                    | Epilepsi                                     | mikstur                         | som angitt             | PEG           |
| 37          | 16 år   | 58 kg   | Acetylsalisylsyre 75 mg | Actavis                    | basalaris migrane                            | tablett                         | som angitt             | po            |
| 37          | 16 år   | 58 kg   | Vival 2 mg              | Actavis                    | Urolig                                       | tablett                         | x1                     | po            |
| 37          | 16 år   | 58 kg   | Imigran 20 mg/dose      | GSK                        | Migrane/hodepine                             | nesespray                       | x1                     | po            |
| 37          | 16 år   | 58 kg   | Topimax 25 mg           | Janssen                    | Migreneprofylakse                            | tablett                         | som angitt             | po            |
| 38          | 3 år    | 11,8 kg | Dexametason 4 mg        | Abcur                      | Astma/tung pust                              | tablett                         | som angitt             | po            |
| 38          | 3 år    | 11,8 kg | Ventoline 5 mg/ml       | GSK                        | Tungpust                                     | inh. Væske til nebulisator      | x9, x3                 | inh.          |
| 38          | 3 år    | 11,8 kg | Racephinephrine 2,25%   | S2                         | Tungpust                                     | inh. Væske til nebulisator      | x2                     | inh.          |
| 39          | 16 år   | 70 kg   | Afipran 5 mg/ml         | Takeda Nycomed             | kvalme                                       | injeksjonsvæske                 | 1 dag                  | iv            |
| 39          | 16 år   | 70 kg   | Cefotaxim 1 g.          | Villerton                  | profylakse ved spinalpunktsjon               | pulver til inj. Væske           | Engangsdose            | iv            |
| 39          | 16 år   | 70 kg   | Cefotaxim 2 g.          | Villerton                  | mistanke om meningitt                        | pulver til inj. Væske           | som angitt             | iv            |
| 39          | 16 år   | 70 kg   | Ibux 400 mg             | Weifa                      | Hodepine/halsvondt/magesmerter               | myk kapsel                      | x3, x1                 | po            |
| 39          | 16 år   | 70 kg   | Panodil 1 g.            | GSK                        | Feber  | tablett                         | x4 (derav 1 iv), x1    | po            |
| 39          | 16 år   | 70 kg   | Aciklovir 10 mg/ml      | Aciklovir 25 mg/ml Hospira | Svært sannsynlig herpes encephalitt          | kons. Til inf. Væske            | som angitt             | iv            |
| 39          | 16 år   | 70 kg   | Nexium 40 mg            | AstraZeneca                | smerter i halsen/sure oppstøt/ breknninger   | pulver til inf-/injeksjonsvæske | Engangsdose            | iv            |
| 40          | 12 år   | 35,8 kg | Ibux 200 mg             | Weifa                      | Halssmerter (mistenker angina/myokarditt)    | tablett                         | Engangsdose            | po            |



## Ordinering

| Løpe-<br>nr | Alder       | Vekt     | Legemiddel ordinert            | Produsent                | Indikasjon                                 | Doseringsform                   | Administrert                                      | Admin.<br>Vei |
|-------------|-------------|----------|--------------------------------|--------------------------|--|---------------------------------|---|---------------|
| 40          | 12 år       | 35,8 kg  | Ibux 200 mg                    | Weifa                    | Halssmerter (misttenker angina/myokarditt) | tablett                         | x2, x2  | po            |
| 40          | 12 år       | 53,8 kg  | Dispril 300 mg                 | Reckitt Bemckiser        | mistanke angina/hjerteiskemi               | oppløselige tabletter           | Engangsdose                                       | po            |
| 40          | 12 år       | 35,8 kg  | Nitrolingual 0,4 mg/dose       | Pohl Boskamp             | Halssmerter (mistenker angina/myokarditt)  | munnspray                       | x1, x1, x2  | po            |
| 40          | 12 år       | 35,8 kg  | Nitrolingual 0,4 mg/dose       | Pohl Boskamp             | Halssmerter (mistenker angina/myokarditt)  | munnspray                       | x1  | po            |
| 40          | 12 år       | 35,8 kg  | Panodil 500 mg                 | GSK                      | Halssmerter                                | tablett                         | x2, x2, x1  | po            |
| 40          | 12 år       | 35,8 kg  | Pinex Forte                    | Actavis                  | Halssmerter                                | tablett                         | x1, x1  | po            |
| 41          | 2 år        | 11,8 kg  | Kloralhydrat 200 mg/ml         | Ullevål apotekproduksjon | Sedative ifm MR-undersøkelse               | mikstur                         | Engangsdose                                       | po            |
| 41          | 2 år        | 11,8 kg  | Morfin 10 mg/ml                | NAF                      | Smerter ifm CVK                            | injeksjonsvæske                 | x8, x4  | iv            |
| 41          | 2 år        | 11,8 kg  | Cloxacillin 1 g.               | Stragen                  | Osteomyelitt                               | pulver til inj. Væske           | som angitt  | iv            |
| 41          | 2 år        | 11,8 kg  | Cefotaxim 0,5 g.               | Villerton                | Osteomyelitt                               | pulver til inj. Væske           | som angitt  | iv            |
| 41          | 2 år        | 11,8 kg  | Paracetamol 250 mg/5 ml        | Rosemont                 | smerter                                    | mikstur                         | som angitt  | po            |
| 41          | 2 år        | 11,8 kg  | Midazolam 1 mg/ml              | PanPharma                | For å ta ut CVK                            | injeksjonsvæske                 | Engangsdose                                       | CVK           |
| 42          | 2 år        | 10,27 kg | Nurofen Jr. 125 mg             | Zapfehn                  | smerte                                     | supp                            | x1, x2  | rektalt       |
| 42          | nesten 2 år | 10,27 kg | Flutide 250 mikrogram/dose     | GSK                      | Astma                                      | inhalasjonsaerosol              | som angitt  | inh.          |
| 42          | 2 år        | 10,27 kg | Penicillin 600 mg              | Actavis                  | Pneumoni                                   | pulver til inf-/injeksjonsvæske | som angitt  | iv            |
| 42          | 2 år        | 10,27 kg | Abbotcin 100 mg/ml             | Amdipharm                | minstanke om pneumoni                      | granulat til mikstur            | 2 doser ble gitt, byttet til Penicillin 600 mg IV | po            |
| 42          | 2 år        | 10,27 kg | Ventoline 0,1 mg/dose          | GSK                      | Astma                                      | inh. Aerosol                    | som angitt  | inh.          |
| 42          | 2 år        | 10,27 kg | Paracetamol 250 mg/5 ml        | Rosemont                 | Feber                                      | mikstur                         | x1, x2  | po            |
| 43          | 1 år        | 11 kg    | Dexametason 4 mg               | Abcur                    | Obstruktiv                                 | tablett                         | som angitt  | po            |
| 43          | 1 år        | 11 kg    | Flutide 250 mikrogram/dose     | GSK                      | Obstruktiv                                 | inhalasjonsaerosol              | som angitt  | inh.          |
| 43          | 1 år        | 11 kg    | Ventoline 5 mg/ml              | GSK                      | Obstruktiv                                 | inh. Væske til nebulisator      | x2, x4, x2  | inh.          |
| 43          | 1 år        | 11 kg    | Racepinephrine 2,25%           | S2                       | Obstruktiv                                 | inh. Væske til nebulisator      | x2, x4  | inh.          |
| 49          | 15 år       | 50 kg    | Azitromax 500 mg               | Pfizer                   | astma                                      | tablett                         | som angitt  | po            |
| 49          | 15 år       | 50 kg    | Losec Mups 20 mg               | AstraZeneca              | Gastritt                                   | enterotablett                   | som angitt  | po            |
| 49          | 15 år       | 50 kg    | Ipraxa 250 mikrog/ml           | Teva                     | Astma                                      | inh. Væske til nebulisator      | som angitt  | inh.          |
| 49          | 15 år       | 50 kg    | Ipraxa 250 mikrog/ml           | Teva                     | Astma                                      | inh. Væske til nebulisator      | x1  | inh           |
| 49          | 15 år       | 50 kg    | Montelukast 10 mg              | Teva                     | Astma                                      | tyggetablett                    | som angitt  | po            |
| 49          | 15 år       | 50 kg    | Aerobec 100 mikrogram/dose     | Teva                     | alvorlig astma                             | inhalasjonsaerosol              | som angitt  | inh.          |
| 49          | 15 år       | 50 kg    | Flutide 500 mikrogram/dose     | GSK                      | Astma                                      | diskus                          | som angitt  | inh.          |
| 49          | 15 år       | 50 kg    | Panodil 1 g.                   | GSK                      | Brystsmerter                               | tablett                         | x1  | po            |
| 49          | 15 år       | 50 kg    | Prednisolon 20 mg              | Takeda Nycomed           | Astma                                      | tablett                         | som angitt  | po            |
| 49          | 14 år       | 50 kg    | Seretide 50/250 mikrogram/dose | GSK                      | Astma                                      | Inh. Pulver                     | som angitt  | inh.          |
| 49          | 15 år       | 50 kg    | Ventoline 5 mg/ml              | GSK                      | Astma                                      | inhalasjonsvæske                | x3, x7, x1, x1, x1, x1                            | inh           |
| 50          | 16 år       | 43 kg    | Zoloft 50 mg                   | Pfizer                   | Depresjon                                  | tablett                         | som angitt  | po            |
| 51          | 16 år       | 45 kg    | NaCl 9 mg/ml                   | Fresenius Kabi           | Obstruktiv                                 | infusjonsvæske                  | x5, x6, x4  | inh.          |
| 51          | 16 år       | 45 kg    | Ipraxa 250 mikrog/ml           | Teva                     | Obstruktiv                                 | inh. Væske til nebulisator      | x1, x3, x4, x3, x1                                | inh.          |
| 51          | 16 år       | 45 kg    | Ery-Max 100 mg/ml              | GSK                      | Antatt luftveisinfeksjon                   | granulat til mikstur            | som angitt  | PEG           |
| 51          | 16 år       | 45 kg    | Orfiril 60 mg/ml               | Desitin                  | Epilepsi                                   | mikstur                         | som angitt  | PEG           |
| 51          | 16 år       | 45 kg    | Paracet 24 mg/ml               | Weifa                    | Feber                                      | mikstur                         | x1, x3, x1  | PEG           |
| 51          | 16 år       | 45 kg    | Prednisolon 20 mg              | Takeda Nycomed           | Obstruktiv i luftveiene                    | tablett                         | som angitt  | PEG           |
| 51          | 17 år       | 46 kg    | Prednisolon 20 mg              | Takeda Nycomed           | Obstruktiv i luftveiene                    | tablett                         | Engangsdose                                       | PEG           |
| 51          | 16 år       | 45 kg    | Vallergan 5 mg/ml              | Sanofi-Aventis           | Søvn                                       | mikstur                         | som angitt  | PEG           |
| 51          | 16 år       | 45 kg    | Ventoline 5 mg/ml              | GSK                      | Obstruktiv                                 | inh. Væske til nebulisator      | x3, x7, x6, x6, x2                                | inh.          |
| 52          | 15 år       | 40,7 kg  | Duphalac 667 mg/ml             | Abbott                   | Treg mage                                  | mikstur                         | som angitt  | po            |
| 52          | 15 år       | 40,7 kg  | Panodil 500 mg                 | GSK                      | hodepine                                   | tablett                         | x2, x2  | po            |

## Ordinering

| Løpe-<br>nr | Alder   | Vekt    | Legemiddel ordinert          | Produsent                   | Indikasjon  | Doseringsform                   | Administrert                  | Admin.<br>Vei |
|-------------|---------|---------|------------------------------|-----------------------------|---|---------------------------------|-------------------------------|---------------|
| 52          | 15 år   | 40,7 kg | Ibux 400 mg                  | Weifa                       | Hodepine  | tablett                         | x1, x2                        | po            |
| 53          | 1,5 år  | 10,5 kg | Kloralhydrat 100 mg/ml       | Ullevål<br>apotekproduksjon | Sedative ifm MR-undersøkelse                              | mikstur                         | Engangsdose                   | po            |
| 53          | 1,5 år  | 10,5 kg | Cloxacillin 1 g.             | Stragen                     | mistanke om osteomyelitt                                  | pulver til inf. Væske           | som angitt                    | iv            |
| 53          | 1,5 år  | 10,5 kg | Cloxacillin 1 g.             | Stragen                     | mistanke om osteomyelitt                                  | pulver til inf. Væske           | som angitt                    | iv            |
| 53          | 1,5 år  | 10,5 kg | Ibux 20 mg/ml                | Weifa                       | smarter   | mikstur                         | x1, x1, x1, x2                | po            |
| 53          | 1,5 år  | 10,5 kg | Ibux 20 mg/ml                | Weifa                       | Smerter   | mikstur                         | som angitt                    | po            |
| 54          | 6 mnd   | 6,7 kg  | Pentrexyl 500 mg             | Bristol Myers Squibb        | Stigende CRP  | pulver til inj. Væske           | som angitt                    | iv            |
| 54          | 6 mnd   | 6,7 kg  | Gensumycin 40 mg/ml          | Sanofi-Aventis              | Stigende CRP  | injeksjonsvæske                 | som angitt                    | iv            |
| 54          | 6 mnd   | 6,7 kg  | Keflex 50 mg/ml              | Eurocept                    | Stigende CRP, fortsettende PO-behandling etter utskriving | granulat til mikstur            | fast                          | po            |
| 54          | 6 mnd   | 6,7 kg  | Paracetamol 250 mg/5 ml      | Rosemont                    | feber   | mikstur                         | x2                            | po            |
| 55          | 2 mnd   | 5,5 kg  | Paracet 60 mg                | Weifa                       | irritabel/utilpass  | supp                            | x2, x1, x1                    | rektalt       |
| 55          | 2 mnd   | 5,5 kg  | Nurofen Jr. 60 mg            | Zapfehn                     | irritabel/utilpass  | supp                            | x1, x1, x1                    | rektalt       |
| 56          | 17 år   | 69,7 kg | Cetirizin 10 mg              | Bluefish                    | utslett   | tablett                         | som angitt                    | po            |
| 56          | 17 år   | 69,7 kg | Ibux 400 mg                  | Weifa                       | Feber   | tablett                         | x2, x2                        | po            |
| 56          | 17 år   | 69,7 kg | Panodil 1 g.                 | GSK                         | Feber   | tablett                         | x2, x1                        | po            |
| 57          | 3 år    | 11 kg   | Dexametason 4 mg             | Abcur                       | Økt luftveisplager  | tablett                         | 2 dager                       | PEG           |
| 57          | 3 år    | 11 kg   | Kloramfenikol 5 mg/ml minims | Chauvin                     | Øyekatarr   | øyedråper                       | x1, x1                        | topikalt      |
| 57          | 3 år    | 11 kg   | Paracet 24 mg/ml             | Weifa                       | Afebril, behandling etter foreldrenes ønske               | mikstur                         | x2, x3, x1                    | PEG           |
| 57          | 3 år    | 11 kg   | Ventoline 5 mg/ml            | GSK                         | Tungpust  | inh. Væske til nebulisator      | x3, x3, x2, x2                | inh.          |
| 57          | 3 år    | 11 kg   | Racephinephrine 2,25%        | S2                          | Tungpust  | inh. Væske til nebulisator      | x3, x1                        | inh.          |
| 57          | 3 år    | 11 kg   | Ibux 20 mg/ml                | Weifa                       | Afebril, behandling etter foreldrenes ønske               | mikstur                         | x2, x1                        | PEG           |
| 57          | 3 år    | 11 kg   | NaCl 9 mg/ml                 | Fresenius Kabi              | Obstruktiv  | infusjonsvæske                  | x3, x2, x6, x2                | inh.          |
| 58          | 2 år    | 8,88 kg | Nurofen Jr. 60 mg            | Zapfehn                     | smarter   | supp                            | x3, x1                        | rektalt       |
| 58          | 2 år    | 8,88 kg | Nurofen Jr. 60 mg            | Zapfehn                     | smarter   | supp                            | Engangsdose                   | rektalt       |
| 58          | 2 år    | 8,88 kg | Paracet 185 mg (125+60)      | Weifa                       | Feber   | supp                            | x1, x3, x1                    | rektalt       |
| 61          | 7 uker  | 5,38 kg | NaCl 9 mg/ml                 | Fresenius Kabi              | Mye slim/bronkiolitt                                      | infusjonsvæske                  | x1, x4, x2                    | inh.          |
| 61          | 7 uker  | 5,38 kg | Paracet 60 mg                | Weifa                       | Irritabel   | supp                            | x1                            | rektalt       |
| 62          | 1 år    | 9,8 kg  | Dexametason 4 mg             | Abcur                       | Astma/obstruktiv  | tablett                         | som angitt                    | po            |
| 62          | 1 år    | 9,8 kg  | Imacillin 50 mg/ml           | Meda                        | Positiv for parainfluenza 3                               | granulat til mikstur            | fast                          | po            |
| 62          | 1 år    | 9,8 kg  | Ventoline 5 mg/ml            | GSK                         | Obstruktiv  | inh. Væske til nebulisator      | x6                            | inh.          |
| 62          | 1 år    | 9,8 kg  | Paracet 185 mg               | Weifa                       | Feber   | supp                            | x1, x3, x1                    | rektalt       |
| 62          | 1 år    | 9,8 kg  | NaCl 9 mg/ml                 | Fresenius Kabi              | Astma/obstruktiv  | infusjonsvæske                  | x4                            | inh.          |
| 63          | 5 mnd   | 7,8 kg  | Gentamicin 20 mg/2 ml        | Winthrop                    | Pylonefritt   | inf. Væske                      | som angitt                    | iv            |
| 63          | 5 mnd   | 7,8 kg  | Pentrexyl 500 mg             | Bristol Myers Squibb        | Pyleonefritt  | pulver til inf-/injeksjonsvæske | som angitt                    | iv            |
| 63          | 5 mnd   | 7,8 kg  | Paracet 125 mg               | Weifa                       | Feber   | supp                            | x3                            | rektalt       |
| 63          | 5 mnd   | 7,8 kg  | Nurofen Jr. 60 mg            | Zapfehn                     | feber   | supp                            | Engangsdose                   | rektalt       |
| 63          | 5 mnd   | 7,8 kg  | Nurofen Jr. 60 mg            | Zapfehn                     | feber   | supp                            | x4                            | rektalt       |
| 64          | 1,5 mnd | 5,22 kg | Gentamicin 20 mg/2 ml        | Winthrop                    | Funn av enterovirus i spinalvæske - forebyggende          | infusjonsvæske                  | som angitt                    | iv            |
| 64          | 1,5 mn  | 5,22 kg | Cefotaxim 0,5 g.             | Villerton                   | Profylaktisk - Funn av enterovirus i spinalvæske          | pulver til inj. Væske           | som angitt                    | iv            |
| 64          | 1,5 mnd | 5,22 kg | Pentrexyl 500 mg             | Bristol Myers Squibb        | Funn av enterovirus i spinalvæske - forebyggende          | pulver til inf. Væske           | som angitt                    | iv            |
| 64          | 1,5 mnd | 5,22 kg | Paracet 60 mg                | Weifa                       | Feber   | supp                            | x3, x2                        | rektalt       |
| 66          | 1,5 år  | 10 kg   | Dexametason 4 mg             | Abcur                       | Bronkial obstruktiv                                       | tablett                         | Engangsdose                   | po            |
| 66          | 1,5 år  | 10 kg   | Dexametason 4 mg             | Abcur                       | Bronkial obstruktiv                                       | tablett                         | 2 dager                       | po            |
| 66          | 1,5 år  | 10 kg   | Ventoline 5 mg/ml            | GSK                         | Obstruktiv  | inh. Væske til nebulisator      | x3, x11, x12, x10, x8, x8, x3 | inh.          |
| 66          | 1,5 år  | 10 kg   | Pulmicort 0,25               | AstraZeneca                 | Bronkial obstruktiv                                       | inh. Væske til nebulisator      | som angitt                    | inh.          |

## Ordinering

| Løpe-<br>nr | Alder  | Vekt     | Legemiddel ordinert           | Produsent            | Indikasjon                                      | Doseringsform                        | Administrert   | Admin.<br>Vei |
|-------------|--------|----------|-------------------------------|----------------------|---|--------------------------------------|--|---------------|
|             |        |          | mg/ml                         |                      |   |                                      |  |               |
| 66          | 1,5 år | 10 kg    | Racepinephrine 2,25%          | S2                   | Bronkial obstruktiv                             | inh. Væske til nebulisator           | x3, x10, x5  | inh.          |
| 66          | 1,5 år | 10 kg    | NaCl 9 mg/ml                  | Fresenius Kabi       | Pustebesvær                                     | infusjonsvæske                       | x1   | inh.          |
| 67          | 3 år   | 14 kg    | Dexametason 4 mg              | Abcur                | Astmaanfall                                     | tablett                              | 3 dager  | po            |
| 67          | 3 år   | 14 kg    | Ventoline 5 mg/ml             | GSK                  | Astma   | inh. Væske til nebulisator           | x4, x 12, x8., x8, x3                                    | inh           |
| 67          | 3 år   | 14 kg    | Ipraxa 250 mikrog/ml          | Teva                 | Astma   | inh. Væske til nebulisator           | som angitt   | inh.          |
| 67          | 3 år   | 14 kg    | Racepinephrine 2,25%          | S2                   | Astma   | inh. Væske til nebulisator           | x2, x2   | inh.          |
| 68          | 9 år   | 34 kg    | Dalacin 75 mg                 | Pfizer               | Sårinfeksjon etter kloring                      | kapsel                               | som angitt   | po            |
| 68          | 9 år   | 34 kg    | Gentamicin 20 mg/2 ml         | Winthrop             | infisert sår                                    | inf. Væske                           | som angitt   | iv            |
| 68          | 9 år   | 34 kg    | Ibux 200 mg                   | Weifa                | smertes   | tablett                              | x2, x3, x3, x3, x1                                       | po            |
| 68          | 9 år   | 34 kg    | Panodil 500 mg                | GSK                  | Smertes   | tablett                              | x3, x4, x3, x1   | po            |
| 68          | 9 år   | 34 kg    | Polaramin 2 mg                | MSD                  | Kløe  | tablett                              | x1, x2, x2   | po            |
| 68          | 9 år   | 34 kg    | Vallergan 10 mg               | Sanofi-Aventis       | Kløe  | tablett                              | x1, x2, x2, x1   | po            |
| 69          | 4 år   | 20 kg    | Dexametason 4 mg              | Abcur                | Forverring av astma                             | tablett                              | Engangsdose  | po            |
| 69          | 4 år   | 20 kg    | Dexametason 4 mg              | Abcur                | astma   | tablett                              | som angitt   | po            |
| 69          | 4 år   | 20 kg    | Ventoline 5 mg/ml             | GSK                  | Astma   | inh. Væske til nebulisator           | x2, x12, x7, x2  | inh.          |
| 69          | 4 år   | 20 kg    | Ipraxa 250 mikrog/ml          | Teva                 | Astma   | inh. Væske til nebulisator           | som angitt   | inh.          |
| 69          | 4 år   | 20 kg    | Paracet 24 mg/ml              | Weifa                | Ubehag  | mikstur                              | engangsdose  | po            |
| 69          | 4 år   | 20 kg    | Racepinephrine 2,25%          | S2                   | Astmaanfall                                     | inh. Væske til nebulisator           | x1   | inh.          |
| 70          | 5 år   | 24 kg    | Atrovent 0,125 mg/ml          | Boehringer Ingelheim | astma   | inh. Væske til nebulisator           | x2, x3, x2   | inh.          |
| 70          | 5 år   | 24 kg    | Dexametason 4 mg              | Abcur                | Akutt astma                                     | tablett                              | 2 dager  | po            |
| 70          | 5 år   | 24 kg    | Ventoline 5 mg/ml             | GSK                  | Astma   | inh. Væske til nebulisator           | x9, x9, x4   | inh.          |
| 71          | 7 år   | 29,6 kg  | Insulatard                    | Novo Nordisk         | Diabetes types 1                                | injeksjonsvæske                      | som angitt   | inj. Sc       |
| 71          | 7 år   | 29,6 kg  | Kajos 33 mg K/ml              | Meda                 | Hypokalemi                                      | mikstur                              | fast   | po            |
| 71          | 7 år   | 29,6 kg  | Novorapid 100 E/ml Flexpen    | Novo Nordisk         | Diabetes types 1                                | injeksjonsvæske (ferdigfylt sprøyte) | som angitt   | iv sc         |
| 71          | 7 år   | 29,6 kg  | Novorapid 100 E/ml hetteglass | Novo Nordisk         | Diabetes types 1                                | injeksjonsvæske (hetteglass)         | intermitterende infusjon                                 | iv            |
| 71          | 7 år   | 29,6 kg  | Paracet 24 mg/ml              | Weifa                | Feber   | mikstur                              | x1   | po            |
| 72          | 8 år   | 19,9 kg  | Keppra 100 mg/ml              | UCB                  | Epilepsi  | mikstur                              | som angitt   | po            |
| 73          | 15 år  | 53 kg    | Deksklorfeniramin 5 mg/ml     | NAF                  | AB-utløst utslett/kløe                          | injeksjonsvæske                      | x1, x5, x1   | po            |
| 73          | 15 år  | 53 kg    | Solu-Cortef 100 mg            | Pfizer               | AB-utløst utslett/kløe                          | pulver og væske til inj. Væske       | som angitt   | iv            |
| 73          | 15 år  | 53 kg    | Solu-Cortef 250 mg            | Pfizer               | Hoven og rød i ansikt, rødflammet utslett kropp | pulver og væske til inj. Væske       | Engangsdose  | iv            |
| 73          | 15 år  | 53 kg    | Prednisolon 5 mg              | Takeda Nycomed       | Intenst kløe                                    | tablett                              | engangsdose  | po            |
| 73          | 15 år  | 53 kg    | Vival 2 mg                    | Actavis              | Beroligende/kløe/innsovningsmedisin             | tablett                              | engangsdose  | po            |
| 73          | 15 år  | 53 kg    | Ibux 400 mg                   | Weifa                | Ubehag/smerter                                  | tablett                              | x1, x1, x1, x2, x1                                       | po            |
| 74          | 5 år   | MANG LER | Flutide 50 mikrogram/dose     | GSK                  | Astma/obstruktiv                                | inhalasjonsaerosol                   | som angitt   | inh.          |
| 74          | 5 år   | MANG LER | Dexametason 4 mg              | Abcur                | Astmaanfall/ obstruktiv                         | tablett                              | Engangsdose  | po            |
| 74          | 5 år   | MANG LER | Dexametason 4 mg              | Abcur                | Astmaanfall/ obstruktiv                         | tablett                              | Engangsdose  | po            |
| 74          | 5 år   | ?        | Racepinephrine 2,25%          | S2                   | Obstruktiv                                      | inh. Væske til nebulisator           | x4, x3, x3x  | inh.          |
| 76          | 7 år   | 27 kg    | Ibux 200 mg                   | Weifa                | Feber   | tablett                              | x2, x2, x1   | po            |
| 76          | 7 år   | 27 kg    | Cloxacillin 1 g.              | Stragen              | Osteomyelitt                                    | pulver til inf. Væske                | som angitt   | iv            |
| 77          | 4 mnd  | 7,37 kg  | Apocillin 50 mg/ml            | Actavis              | infeksjonspreget, høy CRP                       | granulat til mikstur                 | som angitt   | po            |
| 77          | 4 mnd  | 7,35 kg  | Dexametason 4 mg              | Abcur                | Pneumoni  | tablett                              | som angitt   | po            |
| 77          | 4 mnd  | 7,35 kg  | Dexametason 4 mg              | Abcur                | Pneumoni  | tablett                              | som angitt   | po            |
| 77          | 4 mnd  | 7,37 kg  | GEM                           | Takeda Nycomed       | Diare   | pulver til mikstur                   | x3, x6, x5, x3   | enteralt      |
| 77          | 4 mnd  | 7,35 kg  | NaCl 1 mmol/ml                | Braun                | Pustebesvær                                     | kons. Til inf. Væske                 | x1, x2, x3, x4, x5, x1                                   | inh.          |
| 77          | 4 mnd  | 7,35 kg  | NaCl 9 mg/ml                  | Fresenius Kabi       | Pustebesvær                                     | infusjonsvæske                       | x7, x4, x1, x7, x6, x3, x5, x10. x8, x9, x8, x8, x7, x9, | inh.          |

## Ordinering

| Løpe-<br>nr | Alder      | Vekt    | Legemiddel ordinert       | Produsent                     | Indikasjon  | Doseringsform                       | Administrert                                     | Admin.<br>Vei |
|-------------|------------|---------|---------------------------|-------------------------------|---|-------------------------------------|--|---------------|
|             |            |         |                           |                               |   |                                     | x6, x4, x3                                       |               |
| 77          | 4 mnd      | 7,37 kg | Paracet 24 mg/ml          | Weifa                         | Feber   | mikstur                             | x4, x2, x2, x1, x1,<br>x2, x2, x2, x2            | Sonde         |
| 77          | 4 mnd      | 7,35 kg | Ventoline 5 mg/ml         | GSK                           | Pustebesvær                                       | inh. Væske til nebulisator          | x2, x5, x4, x3, x5,<br>x4, x6, x5, x4, x3,<br>x3 | inh.          |
| 77          | 4 mnd      | 7,37 kg | Ibux 20 mg/ml             | Weifa                         | Feber   | mikstur                             | x2, x3, x2, x3, x1,<br>x1, x1, x1                | po            |
| 77          | 4 mnd      | 7,37 kg | Mycostatin 100000<br>IE   | Orifarm                       | Trøske  | Mikstur                             | som angitt                                       | po            |
| 77          | 4 mnd      | 7,37 kg | Rhinox 0,1 mg/ml          | Takeda Nycomed                | Mye slim (nesestell)                              | Nesedråper                          | x1, x2, x2, x3, x1,<br>x1, x2, x1                | nese          |
| 79          | 1,5 år     | 13,5 kg | Dexametason 4 mg          | Abcur                         | Astmaforverring                                   | tablett                             | Engangsdose                                      | po            |
| 79          | 1,5 år     | 13,5 kg | Dexametason 4 mg          | Abcur                         | Astma   | tablett                             | fast   | po            |
| 79          | 1,5 år     | 13,5 kg | Ery-Max 100 mg/ml         | GSK                           | Forebyggende ved<br>utskrivning                   | granulat til mikstur                | som angitt                                       | po            |
| 79          | 1,5 år     | 13,5 kg | Paracet 125 mg            | Weifa                         | Smarter/ubehag                                    | supp                                | x1   | rektalt       |
| 79          | 1,5 år     | 13,5 kg | Ventoline 5 mg/ml         | GSK                           | Astma   | inh. Væske til nebulisator          | x6, x10, x3                                      | inh.          |
| 79          | 1,5 år     | 13,5 kg | Racepinephrine<br>2,25%   | S2                            | Astma   | inh. Væske til nebulisator          | x1   | inh.          |
| 80          | 4 år       | 17,5 kg | Cefotaxim 1 g..           | Villerton                     | Profylakse - mulig viral<br>meningitt             | pulver til inj. Væske               | som angitt                                       | iv            |
| 80          | 4 år       | 17,5 kg | Aciklovir 10 mg/ml        | Aciklovir 25 mg/ml<br>Hospira | mulig viral meningitt                             | kons. Til inf. Væske                | som angitt                                       | iv            |
| 80          | 4 år       | 17,5 kg | Movicol                   | Norgine                       | Magesmerter, magen er<br>utspilt                  | pulver til mikstur                  | x1   | po            |
| 80          | 4 år       | 17,5 kg | Ceftriaxon 1 g.           | Stragen                       | Borrelia burgdorferi                              | pulver til inj. Væske               | som angitt                                       | iv            |
| 80          | 4 år       | 17,5 kg | Duphalac 667<br>mg/ml     | Abbott                        | ikke avføring på mange<br>dager                   | mikstur                             | Engangsdose                                      | po            |
| 80          | 4 år       | 17,5 kg | Ibux 20 mg/ml             | Weifa                         | Smarter   | mikstur                             | x1   | po            |
| 80          | 4 år       | 17,5 kg | Paracet 24 mg/ml          | Weifa                         | Smarter   | mikstur                             | x1, x1, x1, x1                                   | po            |
| 80          | 4 år       | 17,5 kg | Zyrtec 1 mg/ml            | UBC                           | Profylakse mot<br>magevondt ved AB-<br>behandling | mikstur                             | x1, x1, x1, x1, x1,<br>x1, x1, x1, x1            | po            |
| 81          | 12 år      | 36 kg   | Abbotcin 1 g.             | Amdipharm                     | Antatt pneumoni                                   | pulver til inf. Væske               | som angitt                                       | iv            |
| 81          | 12 år      | 36 kg   | Panodil 500 mg            | GSK                           | Feber   | tablett                             | x1   | po            |
| 81          | 12 år      | 36 kg   | Penicillin 600 mg         | Actavis                       | Pneumoniuspekt                                    | pulver til inf-<br>/injeksjonsvæske | som angitt                                       | iv            |
| 82          | 14 år      | 46 kg   | Laxabon                   | BioPhausia                    | Magetømming pga<br>magesmerter                    | Pulver til oral oppløsning          | 2L + 3L  | Sonde         |
| 82          | 14 år      | 46 kg   | Ondansetron 2<br>mg/ml    | Fresenius Kabi                | Kvalme  | injeksjonsvæske                     | x3, x1, x1, x2, x1                               | iv            |
| 82          | 14 år      | 46 kg   | Movicol                   | Norgine                       | Forstoppet  | pulver til mikstur                  | som angitt                                       | po            |
| 82          | 14 år      | 46 kg   | Olje-glyserol             | NAF                           | Magetømming                                       | rektalvæske                         | Engangsdose                                      | rektalt       |
| 82          | 14 år      | 46 kg   | Laxoberal 7,5<br>mg/ml    | Boehringer<br>Ingelheim       | Magetømming, ikke<br>avføring på mange dager      | Dråper                              | Engangsdose                                      | sonde         |
| 82          | 14 år      | 46 kg   | Laxoberal 7,5<br>mg/ml    | Boehringer<br>Ingelheim       | Magetømming, ikke<br>avføring på mange dager      | Dråper                              | Engangsdose                                      | sonde         |
| 83          | 12 år      | 31,8 kg | Diclofenac 25 mg          | Ratiopharm                    | Magesmerter                                       | enterotablett                       | som angitt                                       | po            |
| 83          | 12 år      | 31,8 kg | Ibux 400 mg               | Weifa                         | Magesmerter                                       | tablett                             | x1   | sonde         |
| 83          | 12 år      | 31,8 kg | Losec Mups 20 mg          | AstraZeneca                   | Magesmerter                                       | enterotablett                       | som angitt                                       | po            |
| 83          | 12 år      | 31,8 kg | Movicol                   | Norgine                       | Fekalia i rektum/colon                            | pulver til mikstur                  | som angitt                                       | po            |
| 83          | 12 år      | 31,8 kg | Movicol                   | Norgine                       | Fekalia i rektum/colon                            | pulver til mikstur                  | som angitt                                       | po            |
| 83          | 12 år      | 31,8 kg | Panodil 500 mg            | GSK                           | Smarter/ubehag                                    | tablett                             | x3, x2, x1, x1, x1                               | po            |
| 83          | 12 år      | 31,8 kg | Panodil 500 mg            | GSK                           | Magesmerter                                       | tablett                             | x1   | po            |
| 85          | 2 år       | 11 kg   | Nurofen Jr. 125 mg        | Zapfehn                       | Feber/ubehag                                      | supp                                | x1, x3, x1                                       | rektalt       |
| 85          | 2 år       | 11 kg   | Penicillin 600            | Penicillin 600 mg             | Vannkopper med<br>superinfeksjon                  | pulver til inf-<br>/injeksjonsvæske | som angitt                                       | iv            |
| 85          | 2 år       | 11 kg   | Penicillin 600            | Penicillin 600 mg             | Vannkopper med<br>superinfeksjon                  | pulver til inf-<br>/injeksjonsvæske | som angitt                                       | iv            |
| 85          | 2 år       | 11 kg   | Paracet 250 mg            | Weifa                         | Feber/ubehag                                      | supp                                | x2, x1, x1                                       | rektalt       |
| 102         | 2,5<br>mnd | 3,96 kg | Gentamicin 20 mg/2<br>ml  | Winthrop                      | Forhøyet CRP                                      | infusjonsvæske                      | som angitt                                       | iv            |
| 102         | 2,5<br>mnd | 3,96 kg | Kloralhydrat 200<br>mg/ml | Ullevål<br>apotekproduksjon   | Beroligende pga høy<br>puls                       | mikstur                             | x1   | sonde         |
| 102         | 3,5<br>mnd | 3,9 kg  | Mucomyst 200<br>mg/ml     | Meda                          | Mye slim i luftveier                              | inh. Væske til nebulisator          | x1, x3, x2                                       | po            |
| 102         | 2,5        | 3,96 kg | NaCl 9 mg/ml              | Fresenius Kabi                | Obstruktiv  | infusjonsvæske                      | x3, x7, x7, x2, x4,                              | inh.          |

## Ordinering

| Løpe-<br>nr | Alder      | Vekt    | Legemiddel ordinert     | Produsent               | Indikasjon            | Doseringsform                       | Administrert                        | Admin.<br>Vei |
|-------------|------------|---------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------|
|             | mnd        |         |                         |                         |                       |                                     | x7, x7, x3, x5, x4,<br>x3, x3       |               |
| 102         | 2,5<br>mnd | 3,96 kg | Vallergan 5 mg/ml       | Sanofi-Aventis          | Lite søvn             | mikstur                             | x1, x1                              | sonde         |
| 102         | 2,5<br>mnd | 3,96 kg | Ventoline 5 mg/ml       | GSK                     | Obstruktiv            | inh. Væske til nebulisator          | x3, x6, x1, x1                      | inh.          |
| 102         | 2,5<br>mnd | 3,96 kg | Lioresal 5 mg/5 ml      | Novartis                | Spasitet              | mikstur                             | som angitt                          | sonde         |
| 102         | 2,5<br>mnd | 3,96 kg | Lioresal 5 mg/5 ml      | Novartis                | Spasitet              | mikstur                             | som angitt                          | sonde         |
| 102         | 2,5<br>mnd | 3,96 kg | Paracet 60 mg           | Weifa                   | feber/stiv/urolig     | supp                                | x1                                  | rektalt       |
| 102         | 2,5<br>mnd | 3,96 kg | Pentrexyl 500 mg        | Bristol Myers<br>Squibb | Forhøyet CRP          | pulver til inf-<br>/injeksjonsvæske | som angitt                          | iv            |
| 102         | 2,5<br>mnd | 3,96 kg | Racepinephrine<br>2,25% | S2                      | Obstruktiv            | inh. Væske til nebulisator          | x2, x3, x7, x7, x4,<br>x4           | inh.          |
| 103         | 3 uker     | 4,29 kg | Cefotaxim 0,5 g.        | Villerton               | meningitt             | pulver til inj. Væske               | som angitt                          | iv            |
| 103         | 3 uker     | 4,29 kg | Pentrexyl 500 mg        | Bristol Myers<br>Squibb | Meningitt             | pulver til inf-<br>/injeksjonsvæske | som angitt                          | iv            |
| 104         | 2 uker     | 4,09 kg | NaCl 9 mg/ml            | Fresenius Kabi          | Bronkiolitt           | infusjonsvæske                      | x4                                  |               |
| 104         | 2 uker     | 4,09 kg | Paracet 60 mg           | Weifa                   | Smerter/ubehag        | supp                                | x1, x1, x1                          | rektalt       |
| 104         | 2 uker     | 4,09 kg | Racepinephrine<br>2,25% | S2                      | Bronkiolitt           | inh. Væske til nebulisator          | x4, x3                              | inh.          |
| 105         | 3 uker     | 4,46 kg | Cefotaxim 0,5 g.        | Villerton               | meningitt             | pulver til inj. Væske               | som angitt                          | iv            |
| 105         | 3 uker     | 4,64 kg | Gensumycin 40<br>mg/ml  | Sanofi-Aventis          | Mistenker meningitt   | injeksjonsvæske                     | som angitt                          | iv            |
| 105         | 3 uker     | 4,64 kg | Paracet 60 mg           | Weifa                   | Feber                 | supp                                | x2, x2, x3, x2                      | rektalt       |
| 105         | 3 uker     | 4,64 kg | Pentrexyl 500 mg        | Bristol Myers<br>Squibb | Meningitt             | pulver til inf-<br>/injeksjonsvæske | som angitt                          | iv            |
| 106         | 1,5 år     | 8,77 kg | Dexametason 4 mg        | Abcur                   | Økende obstruktiv     | tablett                             | fast                                | po            |
| 106         | 1,5 år     | 8,77 kg | Ventoline 5 mg/ml       | GSK                     | Obstruktiv            | inh. Væske til nebulisator          | x8, x11, x10, x6,<br>x6, x6, x6, x4 | inh.          |
| 106         | 1,5 år     | 8,77 kg | Imacillin 50 mg/ml      | Meda                    | Hemophilus influenzae | granulat til mikstur                | fast                                | po            |
| 106         | 1,5 år     | 8,77 kg | Pulmicort 0,25<br>mg/ml | AstraZeneca             | Glemt dexametason     | inh. Væske til nebulisator          | Engangsdose                         | inh.          |
| 106         | 1,5 år     | 8,77 kg | Racepinephrine<br>2,25% | S2                      | Obstruktiv            | inh. Væske til nebulisator          | x3, x7, x4, x3                      | inh.          |